

**Aus der Augenklinik und Poliklinik  
der Ludwig Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. A. Kampik**

**Korrelation von Netzhautdicke und Gesichtsfeld bei  
Normalprobanden und bei diabetischem  
Makulaödem**

**Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

**Vorgelegt von  
Christos Chryssafis  
aus  
Thessaloniki - Griechenland  
2004**

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

**Berichterstatter:** Prof. Dr. Anselm Kampik

**Mitberichterstatter:** Prof. Dr. M. Haslbeck

**Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:** \_\_\_\_\_

Dr. Aljoscha Steffen Neubauer

**Dekan:** Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter

**Tag der mündlichen Prüfung:** 22.07.2004

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. PROBLEMSTELLUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GRUNDLAGEN.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1. Diabetische Retinopathie .....</b>	<b>2</b>
2.1.1. Einleitung .....	2
2.1.2. Risikofaktoren für diabetische Retinopathie (DR).....	2
2.1.3. Entwicklung .....	2
2.1.4. Prophylaxe und Screening.....	3
2.1.5. Das diabetische Makulaödem (DME) .....	4
2.1.6. Therapie.....	4
<b>2.2. Bildgebende Verfahren.....</b>	<b>5</b>
2.2.1. Der Retinal Thickness Analyzer (RTA).....	5
2.2.1.1. Einleitung .....	5
2.2.1.2. Hintergrund, Meßprinzip und Entwicklung .....	6
2.2.1.3. Netzhautdiagnostische Anwendungen .....	7
2.2.1.3.1. Netzhautdicke.....	7
2.2.1.3.2. Netzhautstruktur .....	7
2.2.1.4. Glaukomdiagnostik .....	8
2.2.1.4.1 Netzhautdicke.....	8
2.2.1.4.2. Papillentopographie.....	8
2.2.2. Die Optische Kohärenz-Tomographie (OCT).....	8
2.2.2.1. Einleitung und Funktionsprinzip.....	8
2.2.2.2. Netzhautdicke und -struktur.....	12
2.2.3. Die Gesichtsfeld (GF)-Untersuchung .....	12
2.2.3.1. Das automatische Humphrey-Field-Analyzer (HFA) Perimeter.....	12
2.2.3.2. Empfehlungen zur Programmwahl.....	12
2.2.3.3. Perimetrie bei diabetischer Retinopathie .....	13
<b>3. METHODIK .....</b>	<b>14</b>
<b>3.1. Normalprobanden .....</b>	<b>14</b>
3.1.1. Protokoll.....	14
3.1.2. Technische Untersuchungen .....	17
3.1.3. Auswertung .....	17
<b>3.2. Diabetisches Makulaödem.....</b>	<b>19</b>
3.2.1. Protokoll.....	19
3.2.2. Technische Untersuchungen .....	21
3.2.3. Auswertung .....	22

<b>4. ERGEBNISSE .....</b>	<b>23</b>
<b>4.1. Normalprobanden .....</b>	<b>23</b>
4.1.1. Probanden.....	23
4.1.2. Normwerte der Netzhautdicke mit dem RTA .....	24
4.1.3. Normwerte der Papille mit dem RTA .....	27
4.1.4. Zusammenhang der RTA Meßwerte von Netzhautdicke und Papille.....	30
4.1.5. Zusammenhang der RTA Meßwerte mit der Gesichtsfelduntersuchung .....	32
<b>4.2. Diabetisches Makulaödem.....</b>	<b>35</b>
4.2.1. Patienten.....	35
4.2.2. Werte der Netzhautdicke am hinteren Pol.....	35
4.2.2.1. mit dem RTA.....	35
4.2.2.2. mit dem OCT.....	40
4.2.3. Zusammenhang der Meßwerte von RTA und OCT .....	44
4.2.4. Zusammenhang der Gesichtsfelddaten mit RTA und OCT .....	45
4.2.5. Zusammenhang von Funktion und Netzhautdicke im RTA.....	47
4.2.6. Klinische Beispiele.....	53
<b>5. DISKUSSION .....</b>	<b>57</b>
<b>5.1. Normalprobanden .....</b>	<b>57</b>
<b>5.2. Diabetisches Makulaödem.....</b>	<b>60</b>
<b>6. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>63</b>
<b>7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>65</b>
<b>8. TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>67</b>
<b>9. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>68</b>
<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>77</b>
<b>TABELLARISCHER LEBENSLAUF .....</b>	<b>79</b>

## 1. Problemstellung

Die diabetische Retinopathie und das Glaukom zählen zu den wichtigsten Ursachen der Erblindung in der westlichen Welt. Bei den diabetischen Veränderungen am Augenhintergrund sind dabei Proliferationen und eine Verdickung der Netzhautmitte, der Makula, für den Sehverlust verantwortlich. Beim Glaukom kommt es zu einem Schwund an Nervenfasern, der zu Gesichtsfelddefekten führt. Am Augenhintergrund findet sich eine Verdünnung der Netzhautmitte und eine größere Aushöhlung (Exkavation) des Sehnervenkopfes. Bei beiden Erkrankungen ist durch eine rechtzeitige Diagnose und Therapie ein Sehverlust vermeidbar. Untersuchungen zur Früherkennung sind deshalb sinnvoll.

Die bisher angewandten Verfahren der klinischen Beurteilung des Augenhintergrundes sowie bei Glaukom-Verdachtsfällen die Gesichtsfelduntersuchung erlauben eine Diagnosestellung jedoch erst beim Auftreten von ausgeprägten Veränderungen. Deshalb werden zunehmend apparative Untersuchungen zur genauen Vermessung der Netzhautdicke und des Sehnervenkopfes eingesetzt. Ein solches Verfahren ist der Retinal Thickness Analyzer (RTA), der die Vermessung beider Areale erlaubt.

Für einen validen Vergleich sind jedoch entsprechende Normwerte nötig, die bislang auf keiner ausreichenden Datenbasis beruhen. Erstes Ziel dieser Arbeit war es deshalb, sowohl für den hinteren Augenpol als auch den Sehnervenkopf (Papille) Normwerte zu erstellen. Dabei wurden alle Pathologien anhand der bisherigen Standards, der klinischen und der Gesichtsfeld-Untersuchung ausgeschlossen.

In einem zweiten Schritt wurde der RTA bei einem Kollektiv von Patienten mit nicht-proliferativer diabetischer Retinopathie eingesetzt. Dabei sollte untersucht werden, wie die Funktion also Sehschärfe und zentrales Gesichtsfeld sich zu den morphologischen Netzhautveränderungen im RTA verhält. Darüber hinaus wurde der Einfluss der Therapie für diabetisches Makulaödem, der fokalen Laserkoagulation, untersucht. Zur Validierung der Meßwerte wurden die Ergebnisse des RTAs an den selben Patienten mit denen eines anderen Verfahrens zur Bestimmung der Netzhautdicke, der optischen Kohärenztomographie (OCT), verglichen.

Zusammenfassend liefert die gewonnene Datenbasis für das RTA die Grundlage für eine valide Diagnostik von Netzhautveränderungen und Papillenveränderungen, wie sie beispielsweise bei Glaukom und diabetischer Retinopathie auftreten. Die Korrelation von Morphologie, insbesondere Netzhautdicke und Sehfunktion des Patienten gibt neue Einblicke in die Pathophysiologie des diabetischen Makulaödems, was wiederum für die Therapiewahl bedeutsam ist.

## 2. Grundlagen

### 2.1. Diabetische Retinopathie

#### 2.1.1. Einleitung

Die Retinopathie ist als Komplikation des Diabetes mellitus eine der wichtigsten Ursachen der schweren Sehbehinderung in der westlichen Welt. So leiden beispielsweise rund 60 Millionen Amerikaner an Diabetes mellitus (DM), von denen nur bei der Hälfte die Erkrankung bekannt ist (Harris and Robbins, 1994). Man unterscheidet im wesentlichen zwei Formen des DM: den Typ I (ehemals „juvenil-onset“ oder Insulinabhängiger (IDDM) und den Typ II (ehemals „adult-onset“ oder nicht Insulinabhängiger (NIDDM)). Etwa 90% der Patienten haben einen Typ II Diabetes, so dass diese Gruppe auch für die Augenkomplikationen absolut gesehen die größte Rolle spielt. Bei Patienten mit Typ I Diabetes kommt es jedoch relativ gesehen häufiger zu schwereren okulären Veränderungen (Klein et al., 1984a).

#### 2.1.2. Risikofaktoren für diabetische Retinopathie (DR)

Die Dauer des Diabetes ist der wichtigste Risikofaktor assoziiert mit der Entwicklung einer DR. Bei 25% der Typ I Patienten entwickelt sich nach 5 Jahren Diabetesdauer eine DR, bei 60% nach 10 Jahren und fast bei 80% nach 15 Jahren, wobei die proliferative diabetische Retinopathie (PDR) sich bei ungefähr 25% der Patienten mit Typ I Diabetes nach 15 Jahren Erkrankungsdauer entwickelt (Klein et al., 1984b). Bei den Typ II Diabetikern sind 40% insulinpflichtig bei einer Diabetesdauer von weniger als 5 Jahren und bei einem Viertel derer die nicht Insulin spritzen, entwickelt sich eine DR. Diese Zahlen steigern sich dramatisch auf 84% und 53% bei einer Diabetesdauer mehr als 19 Jahren. Eine PDR entwickelt sich bei 25% der Typ II Patienten mit einer Diabetesdauer von mehr als 25 Jahren (Klein et al., 1984c).

Beinflußbarer Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer DR ist der Schweregrad der Hyperglykämie (Klein et al., 1988; DCCT Research Group, 1993; 1995a; 1995b; Davis et al., 1998). Auch wenn bereits eine DR besteht so scheint die Hyperglykämie eine größere Rolle als der Diabetesdauer für die Progression zu spielen (Davis et al, 1998). Andere Faktoren wie Alter, Diabetestyp, Blutdruck, Blutgerinnung und renale Beteiligung scheinen mehr mit einer kardiovaskulären Morbidität und anderen Komplikationen statt mit der DR assoziiert zu sein (Davis et al., 1998; Klein et al., 1988, 1989).

#### 2.1.3. Entwicklung

Die frühen Stadien der DR sind charakterisiert durch retinale vaskuläre Abnormalitäten inklusive Mikroaneurysmata, intraretinalen Hämorrhagien und Cotton wool Herden (CWS). Vermehrte retinale vaskuläre Permeabilität in diesem oder späteren Stadien führt zu einer Ödembildung und retinalen Verdickung, vor allem in der Netzhautmitte, der Makula. Schreitet die DR

fort, so kommt es zu einer allmählichen Verschlechterung der mikrovaskulären Zirkulation, was zu einer verminderten Perfusion und retinalen Ischämie führen kann. Klinische Zeichen einer progressiven Ischämie sind venöse Abnormalitäten, intraretinale mikrovaskuläre Abnormalitäten und eine schwere vaskuläre Leckage mit intraretinalen Hämorrhagien und Blutungen.

Das Spätstadium der DR ist charakterisiert durch retinale Neovaskularisationen, die durch die Ischämie bedingt sind. Diese entstehen häufig an der Papille, können aber auch an anderen Stellen der Netzhaut auftreten und bluten leicht, was zur Glaskörperblutung führt. Durch Fibrosierung und Kontraktion können beispielsweise epiretinale Membranen, vitreoretinale Traktionen, Foramina und traktive oder rhegmatogene Netzhautablösungen entstehen. Am vorderen Augenabschnitt können Gefäßneubildungen der Iris im Kammerwinkel zu einem Neovaskularisationsglaukom führen.

Heutzutage werden 5 Stadien der diabetischen Retinopathie unterschieden: 1) keine DR (ohne Fundusabnormalitäten) 2) milde nicht proliferative DR mit nur Mikroaneurysmata 3) mäßige nicht proliferative DR mit mehr als nur Mikroaneurysmata aber weniger als einer nicht proliferativen DR 4) schwere nicht proliferative DR mit einem der folgenden Zeichen: mehr als 20 intraretinale Hämorrhagien in jedem der vier Quadranten, perlschnurartige Venen in zwei oder mehr Quadranten; prominente Intraretinale Retinale Mikrovaskuläre Abnormalitäten (IRMA) in einem oder mehr Quadranten; aber keine Zeichen einer proliferativen DR 5) proliferative DR (PDR) mit einem oder mehreren der folgenden Zeichen: Neovaskularisationen, Glaskörper- oder präretinale Hämorrhagien (aus Ophthalmology (AAO), International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale, 2002).

#### 2.1.4. Prophylaxe und Screening

Die schwere Sehbehinderung und Erblindung durch Komplikationen der DR können heutzutage zu einem großem Anteil vermieden werden. Neben der klinischen Untersuchung ist ein wichtiger Standard für ein Screening auf Netzhautveränderungen die Fundusphotographie mit 7 stereoskopischen 30-Grad Feldern (EDTRS Research Group, 1991). Von internistischer Seite soll bei allen Diabetikern der aktuelle Blutzuckerwert (langzeit-überwacht durch den HbA1c-Wert) sowie die Blutdruckwerte kontrolliert werden (Chew et al., 1995). Ein strikter Zieldruck von 130/80 mmHg führt zu einer signifikanten Reduktion sowohl der Mortalität als auch der Progression der DR (UKPDS Group, 1998). Niedrige HbA1c-Werte reduzieren sowohl die DR als auch andere Organkomplikationen wie Nephropathie oder Neuropathie (DCCT Research Group, 1993).

### 2.1.5. Das diabetische Makulaödem (DME)

Das diabetische Makulaödem ist definiert als abwesend, wenn bei der klinischen Untersuchung keine retinale Verdickung oder harte Exsudate am hinteren Pol zu beobachten sind. Im Gegensatz dazu ist ein Makulaödem vorhanden, wenn retinale Verdickungen und harte Exsudate im hinteren Pol zu betrachten sind. Das Makulaödem kann unterteilt werden in 1) mildes diabetisches Ödem, wenn eine retinale Verdickung oder harte Exsudate im hinteren Pol, aber weit entfernt vom Zentrum der Makula zu beobachten sind 2) mäßiges Ödem, wenn die Verdickung oder harten Exsudate sich dem Zentrum nähern, aber dieses noch nicht involviert ist und 3) schweres Ödem, wenn die Verdickung oder Exsudate das Makulazentrum beeinhalteten.

Daneben existiert die Definition des klinisch signifikantem Makulaödems (CSME): 1) retinale Verdickung innerhalb von 500 micron vom Makulazentrum entfernt 2) harte Exsudate innerhalb 500 micron vom Makulazentrum entfernt, assoziiert mit retinaler Verdickung in diesem Areal 3) Zone oder Zonen mit retinaler Verdickung einer Größe von mindestens 1 Papillendurchmesser (PD), von denen ein Teil innerhalb vom 1 PD vom Makulazentrum entfernt liegt. Das Makulaödem kann man weiterhin nach seinem Typ unterteilen in vier Unterformen: fokal, diffus, ischämisch (zentral oder peripher) und gemischt (aus Hamilton et al., 1996).

Bei fokalem CSME sollte nach Fotodokumentation eine fokale Laserkoagulation durchgeführt werden. Sollte keine Stabilisierung auftreten oder bei anderen Subtypen sollte mittels Fluoreszenzangiographie eine genauer Differenzierung erfolgen. Beim diffusen Ödem kann nach Foto und Angiographie sowie nach Einstellung von Blutdruck und Blutzuckerwerten eine gitterartige („Grid“) Koagulation durchgeführt werden, wenn der Visus mehr als 0,1 beträgt. Beim ischämischen Ödem hingegen sollte eine Laserbehandlung vermieden werden, da die Gefahr der Vergrößerung der fovealen avaskulären Zone (FAZ) besteht. Schließlich kann bei gemischten Ödemen eine gezielte Laserkoagulation der Leckage-Arealen außerhalb der FAZ erfolgen (nach Hamilton et al., 1996).

### 2.1.6. Therapie

Eine Laserphotokoagulation ist zum einen bei Patienten mit PDR und zum anderen bei Patienten mit bestimmten Formen des Makulaödems wie im vorangegangenen Abschnitt beschrieben indiziert (Ferris et al., 1993). Eine weitere Indikation zur Lasertherapie (LK) ist das Neovaskularisationsglaukom (Murphy and Egbert, 1979). Für die Koagulation sind der Argonlaser oder ähnliche Wellenlängen heute die Standardtechnik. Je nach Veränderungen kommen prinzipiell drei verschiedene Arten der Lasertherapie in Frage: 1) panretinale Photokoagulation, um die Neovaskularisationen zum Rückgang zu bringen (ETDRS Research Group, 1987b), 2) fokale Koagulation am hinteren Pol zur Reduktion des Makulaödems (ETDRS Research Group,



1985;1987a;1987b) und 3) sogenannte gitterartige („Grid“)-Koagulation im Bereich der Makula bei diffusem Ödem.

Bei milder/mäßiger NPDR mit CSME ist eine fokale Laserung je nach Befund fokal oder als Grid indiziert (aus ETDRS Research Group, 1985;1995), oder eine Kombination von beiden Laserformen (ETDRS Research Group, 1995). Kontraindikationen und Grenzbereiche der fokalen Laserung sind: 1) hypertensive Retinopathie 2) foveale Plaques harter Exsudate 3) Visus von 0,2 oder schlechter. Zusätzliche Kontraindikation der Grid-Behandlung ist ein lange bestehendes zystoides Makulaödem.

Die Mehrheit der Patienten mit PDR sollte einer panretinalen Laserkoagulation zugeführt werden (DRS Research Group, 1979; 1987). Bei Patienten mit PDR und CSME sollte vor der Durchführung einer panretinalen Koagulation eine fokale LK in Erwägung gezogen werden. Indikationen für eine Fortführung der panretinalen Laserkoagulation sind: 1) nicht rückläufige Neovaskularisationen an der Papille (NVD) 2) zunehmende Iris-Neovaskularisationen 3) neue GK-Hämorrhagien 4) neue Neovaskularisationen.

Die operative Glaskörperentfernung (Vitrektomie) ist indiziert bei einer Netzhautablösung, persistierenden Glaskörperblutungen (Javitt et al.,1989; Dasbach et al.,1991; Javitt et al.,1991; Javitt et al.,1996; DRS Research Group 1985;1990;DRV Research Group,1988) sowie zusätzlich bei manchen therapierefrakären Formen des Makulaödems die nicht auf eine Lasertherapie ansprechen (Ho et al., 1992, Otani et al., 2002, Gandorfer et al., 2000). Eine frühe Vitrektomie scheint bei Typ I Diabetikern mit dichter GK-Blutung vorteilhaft zu sein (Javitt et al.,1989). Bei ausgewählten Patienten mit diffusem CSME die nicht auf die Laserbehandlung ansprechen, kann eine pars plana Vitrektomie von Vorteil sein (Gandorfer et al., 2000).

## **2.2. Bildgebende Verfahren**

### **2.2.1. Der Retinal Thickness Analyzer (RTA)**

#### **2.2.1.1. Einleitung**

Der Retinal Thickness Analyzer (RTA) bietet bei einfacher Bedienung und kurzer Untersuchungszeit mehrere diagnostischen Möglichkeiten. Das Meßprinzip beruht auf der Projektion von Laser-Spalten auf die Netzhaut und der Auswertung des Fundusbildes - ähnlich wie bei der Spaltlampenbiomikroskopie. Typische Anwendungen hierfür sind alle Arten von Makulaödemem wie z.B. bei Diabetes und Strukturveränderungen der Netzhaut. Seit einiger Zeit kann der RTA auch eine topographische Darstellung der Papille erstellen, dazu Maßzahlen liefern sowie die peripapilläre Netzhaut vermessen. Das macht das Gerät für die Diagnostik und Verlaufskontrolle sowohl bei Glaukompatienten als auch bei Netzhauterkrankungen geeignet. Die Vielzahl an Funktionen macht den RTA ein Art „Allround“ Gerät.

### 2.2.1.2. Hintergrund, Meßprinzip und Entwicklung

Klinischer Standard der Untersuchung sind die stereoskopische Spaltlampenfunduskopie sowie die stereoskopische Fundusfotographie. Da damit nur eine begrenzte Beurteilung und Verlaufskontrolle möglich ist, wurden seit Ende der 80er Jahre neue bildgebende Systeme entwickelt, die weniger von der subjektiven Beurteilung des Untersuchers abhängig und empfindlicher sind. Die klinische Funduskopie und Fotodokumentation kann nämlich nur Netzhautverdickungen von mehr als 100 micron sicher erkennen (Shahidi et al., 1991). Eines dieser neuen bildgebenden Systeme ist der Retinal Thickness Analyzer, RTA der Firma Talia Technology (Lod, Israel). Er erlaubt eine sensitive Darstellung von Veränderungen der Netzhautdicke und Struktur.

Die Funktion des Retinal Thickness Analyzers ähnelt sich im wesentlichen dem Funktionsprinzip der Spaltlampen-Biomikroskopie (Zeimer et al., 1989a). Eine grüne Helium-Neon Laser (543 nm) Lichtquelle projiziert schmale Lichtspalten auf die Netzhaut. Das von der Netzhaut - besonders zwischen retinalem Pigmentepithel und Nervenfaserschicht - zurückgestreute Licht wird von einer Videokamera aufgenommen und mit einem Computer weiter analysiert. Die aufgenommenen Spaltbilder ermöglichen bei bekannten Brechungseigenschaften und Achsenlängen eine Bestimmung der Netzhautdicke und Struktur. Mit der Fortentwicklung des Geräts konnte ab 1996 eine Fläche von 2x2 mm mit 10 Spalten in 200 msec untersucht werden (Zeimer et al., 1996). Die nun erstmals auch kommerziell erhältlichen Geräte erstellten daraus eine Matrix von 10x10 Meßpunkten. Die endgültige Darstellung des hinteren Pols zwischen der temporalen Gefäßarkade ergab sich aus insgesamt 9 solcher Einzelaufnahmen, die überlappend aufgenommen und automatisch von der Software zu einem Bild zusammengesetzt wurden. Die farbkodierte Netzhautdicke wurde dabei dem Video-Fundusbild überlagert angezeigt. Veränderungen in der Netzhaut-Struktur lassen sich direkt an den aufgenommenen Spalten erkennen.

Ein weiter verbesserter optischer Kopf des RTA mit elektrischer Fokussierung sowie Positionierung wurde im Jahr 2000 eingeführt. Er kann eine Fläche von 3x3 mm des hinteren Augenpols mit gleichzeitig 16 jeweils 3 mm langen, auf die Netzhaut projizierten Spalten in nur 0,32 Sekunden scannen. Der Abstand der auf der Netzhaut 20 micron breiten Spalte beträgt dabei horizontal etwa 190 micron. Damit ließ sich die Zahl der für den hinteren Augenpol notwendigen Einzelaufnahmen auf nur fünf solche Flächenscans reduzieren: vier, die die Fläche zwischen den temporalen Gefäßarkaden abdecken und eine die Fovea darstellend.

Mit der seit Ende 2001 weiter verbesserten Software kann mit 8 weiteren Scans erstmals auch die Papille (3 Scans) und peripapilläre Netzhaut (5

Scans) untersucht werden. Auf eine ausreichende Mydriasis, Zentrierung der Pupille und optimale Beleuchtung sowie Fokussierung ist zu achten.

### 2.2.1.3. Netzhautdiagnostische Anwendungen

#### 2.2.1.3.1. Netzhautdicke

Die älteste Anwendung des RTA ist die reine Netzhautdickenmessung. In normalen Augen mißt man mit dem ursprünglichen RTA in der Netzhautmitte (Foveola) etwa 180µm Netzhautdicke (Shahidi et al., 1990; Landau et al., 1997; Oshima et al., 1999; Neubauer et al., 2001; Weinberger et al., 1998). Wenige Mikrometer Verschiebung des Meßpunktes können zu abweichenden Werten führen. Die reale in-vivo Dicke der fovealen Netzhaut ist nicht genau bekannt. Histologische Untersuchungen haben Werte von 75-120 (Dimmer, 1906), 130 (Hogan et al., 1971) und 100 Mikron (Straatsma et al., 1969) ergeben. Zur Erleichterung der Beurteilung der Netzhautdickenkarte des RTAs wird zusätzlich zu den absoluten Werten die Abweichung von einem Normalkollektiv farbkodiert angegeben. Das Normalkollektiv beruht dabei jedoch auf einer relativ geringen Probandenzahl (persönliche Mitteilung, Talia Technology). Zusätzlich wird ein statistischer Vergleich mit dem Normkollektiv angegeben sowie Maßzahlen wie die minimale Dicke am hinteren Pol, die minimale peri-foveoläre Dicke sowie weitere Maßzahlen des hinteren Pols angegeben.

Eine der wichtigsten Anwendungen des RTA liegt in der Diagnosestellung und Verlaufskontrolle von diabetischen Fundusveränderungen insbesondere von Makulaödemen, da die reine stereobiomikroskopische Untersuchung sowie die Stereofotographie nur relativ große Verdickungen darstellen kann. Bei geübtem Untersucher lässt sich etwa ab dem 1,5fachen der normalen Netzhautdicke erkennen (Shahidi et al., 1991).

#### 2.2.1.3.2. Netzhautstruktur

Veränderungen der Netzhautstruktur wie Makulaforamina (Ogura et al., 1991), oder epiretinale Membranen mit eventuellen Pseudofoamina und vitreomakuläre Traktionssyndrome lassen sich mit dem RTA am besten in der Einzelansicht der Spalte als teils unterbrochene Spalte darstellen. Weiterhin lassen sich Traktionen oder Abhebung der Glaskörpergrenzmembran relativ gut mit dem RTA darstellen (Kiryu et al., 1993; Asrani et al., 1997).

Zysten im Rahmen eines cystoiden Makulaödems lassen sich als signalarme rundliche Strukturen gut mit dem RTA darstellen. Die bei der diabetischen Retinopathie häufigen harten Exsudate stellen sich als signalintensive, rundliche Veränderungen im Spalt dar.

#### 2.2.1.4. Glaukomdiagnostik

In mehreren Studien hat sich gezeigt, daß Defekte im Gesichtsfeld erst relativ spät in der Progression eines Glaukomschadens auftreten. So erscheint ein Ausfall auch in der modernen automatischen Schwellenwert-Perimetrie erst wenn mindestens 30% der Ganglienzellen geschädigt sind (Kerrigan-Baumrind et al., 2000). Deswegen sind sensitivere und zuverlässige Methoden zur Frühdiagnostik nötig. Die aktuelle Software des RTA bietet hierzu zwei Untersuchungsansätze: die Netzhautdicke des hinteren Pols sowie die Papillentopographie.

##### 2.2.1.4.1 Netzhautdicke

In dem von den Gefäßarkaden begrenzten zentralen ca. 4,5 mm umfassenden Netzhautbereich (das sind etwa 16°) liegen 50% aller Ganglienzellen (Curcio et al., 1990). Besonders hoch ist deren Anteil in der Fovea, wo die Ganglienzellen zusammen mit der Nervenfaserschicht etwa 30-35% der gesamten Netzhautdicke ausmachen (Van Buren, 1963). Bei geringer Standardabweichung der retinalen Dicke am hinteren Pol und minimalem jährlichen Alterszellenverlust scheint die Netzhautdicke deshalb für die Glaukomdiagnostik geeignet zu sein (Asrani et al., 2003). Zumal bekannt ist, daß die temporale Netzhautdicke nicht von der Achsenlänge und der Refraktion des Auges abhängig ist (Garcia-Valenzuela et al., 2000).

##### 2.2.1.4.2. Papillentopographie

Mehrere Studien konnten zeigen, daß es bei Glaukompatienten vor dem Auftreten von Gesichtsfelddefekten in der achromatischen automatischen Schwellenwert-Perimetrie zu einem Papillenschaden kommt (Quigley et al., 1982; Sommer et al., 1979; Balaczi et al., 1984; Caprioli et al., 1987; Jonas et al., 2000). Deshalb haben sich für die Frühdiagnostik eines Glaukomschadens der Papille einige bildgebende Verfahren entwickelt, von denen bislang der Heidelberg Retina Tomograph (HRT), der auf der konfokalen Mikroskopie beruht, am weitesten verbreitet und anerkannt ist. Der RTA liefert mit seinem anderen Meßprinzip die gleichen Maßzahlen und gut mit dem HRT korrelierte Werte (Neubauer et al., 2003b). Darüber hinaus wird jeweils eine statistische Bewertung des neuroretinalen Randsaums in den vier Sektoren als „normal“, „grenzwertig“ oder „abnormal“ vorgenommen. Für eine gut verwertbare Papillentopographie des RTAs ist auf eine genaue Zentrierung der Papille im Meßfenster zu achten.

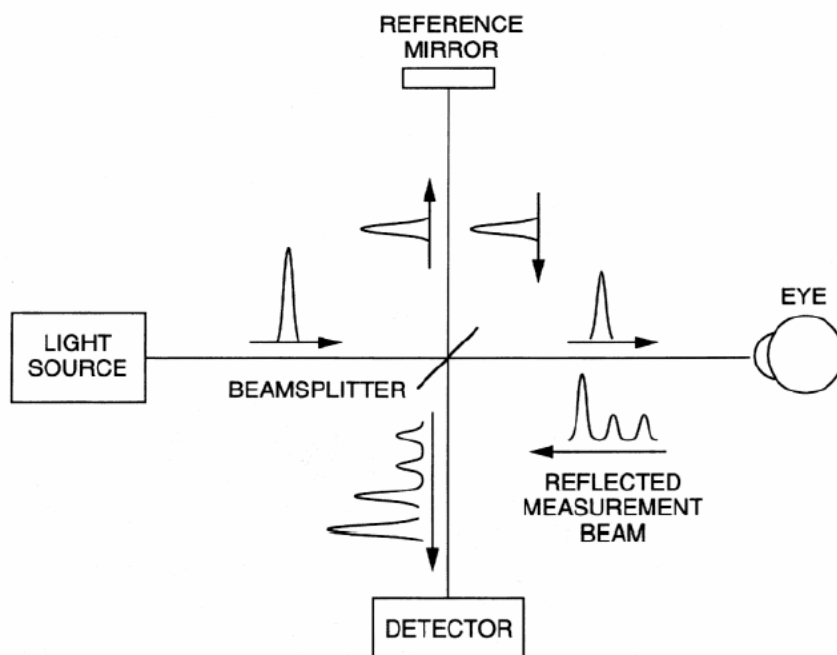
#### 2.2.2. Die Optische Kohärenz-Tomographie (OCT)

##### 2.2.2.1. Einleitung und Funktionsprinzip

Die Optische Kohärenz Tomographie (OCT, Zeiss-Humphrey, Irvine, CA, USA) ist ein ebenfalls relativ neues bildgebendes System, das

Querschnittabbildungen mit einer sehr hohen optischen Auflösung erlaubt. Es hat deshalb in der Netzhautdiagnostik in den letzten Jahren einen Platz als Standardverfahren gewonnen (Huang et al., 1991a; Swanson et al., 1993; Izatt et al., 1994; Hee et al., 1995). Das Prinzip ähnelt dem des B-scan Ultraschalls mit dem Unterschied, daß Licht statt akustischer Signale eingesetzt wird. Die nichtinvasive Untersuchung ist einfach und schnell durchführbar. Im Gegensatz zum Ultraschall, erreicht die OCT durch die Verwendung vom Licht eine sehr hohe Auflösung von etwa 10 micron (Neubauer et al., 2001), so daß feine Strukturen der Retina oder des vorderen Auges abgebildet werden können.

Für ein hochauflösendes Bild verwendet man eine optisch kohärente Dioden-Lichtquelle mit 850 nm und 20-25 nm Bandbreite. Das produzierte Signal durchläuft einen partiell reflektierendem Spiegel der einen Anteil des Lichtbalkens ins Auge des Patienten führt. Das vom Auge reflektierte Signal wird zurückgestreut, und mit dem zweiten am Spiegel direkt reflektierten Balken (Referenzstrahl) kombiniert. So ergeben sich multiple Echos, die Informationen über die Distanz und die Struktur der verschiedenen intraokularen Strukturen beeinhalteten (Fercher et al., 1988; Huang et al., 1991b; Hitzenberger, 1991; Fercher et al., 1991). Die Signale werden von einem lichtsensitiven Detektor elektronisch weiterverarbeitet und schliesslich in Informationen über die untersuchte Gewebestruktur und Dicke umgesetzt.



**Abbildung 1:** Das Optische Interferometer

(entnommen aus OCT of Ocular Diseases, 2003)

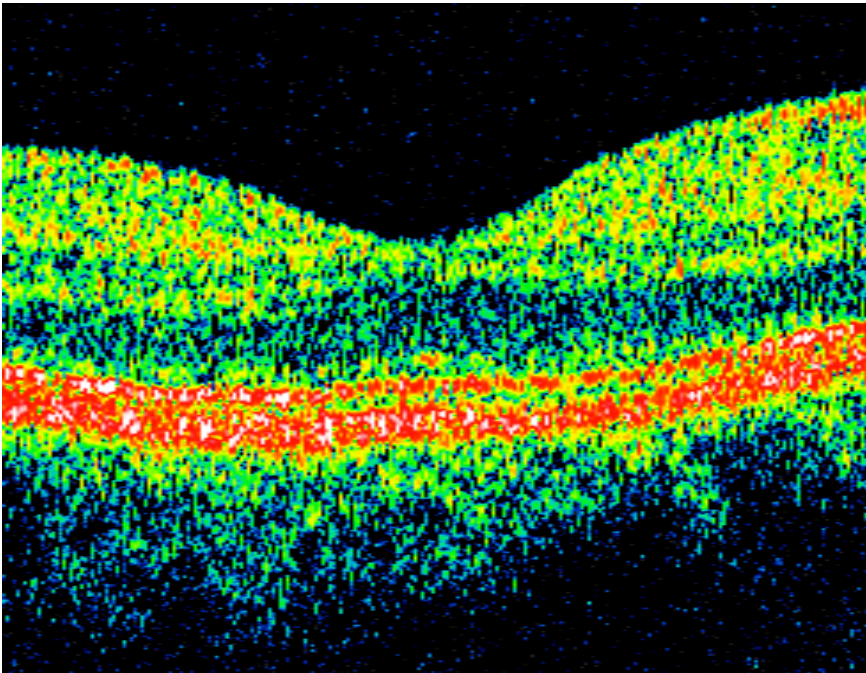
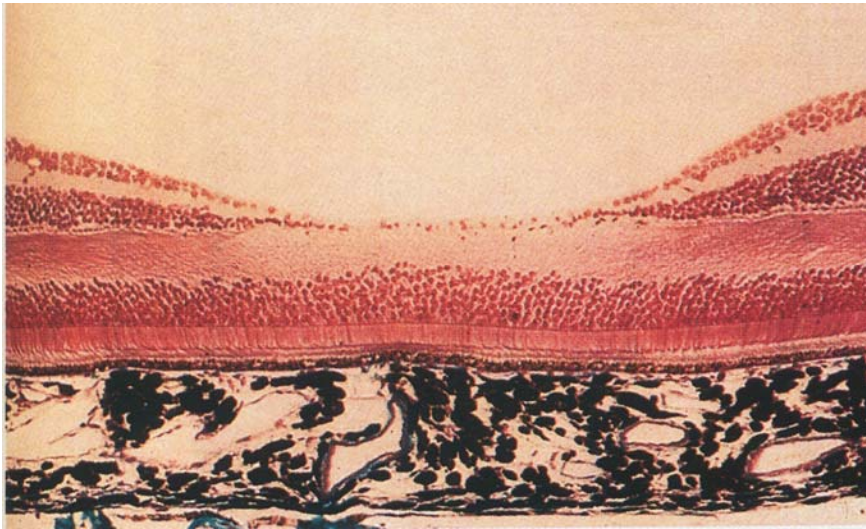
Das Interferometer (Abbildung 1) kann dadurch letztlich die Echostruktur des reflektierten Lichts abbilden und hoch auflösende Messungen der Distanz und Dicke der verschiedenen Gewebestrukturen darstellen. Ein kommerzieller Einsatz in einem robusten, kompakten Gerät wurde erstmals durch die Verwendung von optischen Fasern und einer Dioden-Lichtquelle möglich (Swanson et al., 1992).

Tomographische Bilder ergeben sich aus der schnellen axialen (i.e. longitudinalen) Meßung hintereinander an verschiedenen transversalen Punkten (Huang et al., 1991a; Swanson et al., 1993; Izatt et al., 1994, Hee et al., 1995). Die optimale Wellenlänge für den OCT Proben-Balken der Netzhaut liegt neben Infrarot (ca 800 nm), und ist minimal sichtbar und dadurch wenig störend für den Patienten. Für die Hornhaut und den vorderen Abschnitt des Auges sind Wellenlängen um 1310 nm besser geeignet.

Im OCT stellen sich die anteriore und posteriore Grenze der Retina als hoch reflektive Schichten dar, die der Nervenfaserschicht und dem retinalen Pigmentepithel (RPE) entsprechen. In der neuesten Gerätegeneration wird auch die weitere Schichtung der Netzhaut andeutungsweise abgebildet. Oberhalb des RPEs läßt sich ein zweites hochreflektives Band, vermutlich die Photorezeptoren abgrenzen. Darüber hinaus lassen sich Körner- und plexiforme Schicht angedeutet abgrenzen. An noch höher auflösenden OCT-Systemen wird gearbeitet.

Klinisch lassen sich mit dem OCT eine Vielzahl von Netzhauterkrankungen zuverlässig darstellen wie etwa ein Ödem, Makulaforamina oder Veränderungen der vitreomakulären Grenzschicht.





**Abbildung 2: Vergleich von Histologie und OCT einer normalen Fovea**

Oben die Histologie einer normalen Fovea (aus Berger et al., 1999), unten ein normales OCT-Tomogramm (eigene Darstellung).

#### 2.2.2.2. Netzhautdicke und -struktur

Aufgrund der hohen axialen Auflösung des OCT kombiniert mit den gut definierten Kontrasten der Reflektivität an der vorderen und hinteren Grenze der Retina kann mit dem OCT die Netzhautdicke zuverlässig bestimmt werden (Neubauer et al., 2001). Eine Stelle, wo die Netzhautdicke klinisch besondere Bedeutung besitzt, ist die Fovea. Ein Ödem kann hier eine deutliche Visusreduktion hervorrufen. Deshalb wird das OCT bei Makulaödem, etwa im Rahmen einer diabetischen Retinopathie oder bei Patienten mit zystoiden Makulaödem nach Katarakt-Chirurgie oder Uveitis eingesetzt.

#### 2.2.3. Die Gesichtsfeld (GF)-Untersuchung

##### 2.2.3.1. Das automatische Humphrey-Field-Analyzer (HFA) Perimeter

Der HFA-Perimeter ist ein automatisches Halbkugel-Perimeter, dessen Technik auf dem Prinzip der Projektionssysteme basiert. Er besitzt eine Umfeldeleuchtdichte von  $10 \text{ cd/m}^2$  und einen Licht-Stimulus aus einem 0-50 dB Bereich, einer Stimulusdauer von 200 ms und einer Intervallzeit von 200 oder 400 ms. Als Größe des Lichtpunktes wird als Standard die Prüfmarke Goldmann Größe III verwendet. Beim HFA-Perimeter stehen unterschiedliche Prüfstrategien in Verfügung angefangen von einfachen Screening-Strategien über 3-Stufen Strategien mit Bestimmung der Defekttiefe sowie die klassische Schwellenwertstrategie mit 4/2 Eingabelung. Vom Gerät werden verschiedene Raster angeboten: für die Schwellenwertprogramme im zentralen Gesichtsfeld und in der mittleren Peripherie werden die orthogonalen Octopus-Raster verwendet. Zur Auswertung sind umfangreiche statistische Programme für Einzelanalysen und Verlaufskontrollen verfügbar (aus Lachenmayr und Vivelli, 1992).

##### 2.2.3.2. Empfehlungen zur Programmwahl

Die geeignete Meßstrategie sollte sich an der Lokalisation des getesteten Areales orientieren. Im zentralen Gesichtsfeld sollte eine genaue Schwellenwertbestimmung an jedem Prüfpunkt erfolgen. Geeignete Programme hierzu sind beispielsweise das 30-2 bzw. 24-2 Programm. Da diese Programme eine relativ lange Untersuchungszeit bedingen, wurden verschiedene Ansätze verfolgt, um diese zu verkürzen. Eine zunehmend weiter verbreitete und allgemein akzeptierte Strategie ist die sog. „Swedish Interactive Threshold Algorithm“ (SITA) Strategie, die auch im HFA Perimeter zur Verfügung steht. SITA ist eine neue Familie von Test Algorithmen für eine computerisierte statische threshold Perimetrie, die die Testzeit signifikant, ohne eine entsprechende Reduktion der Datenqualität, reduziert. Die Methode verwendet dazu während des Testens ein sich kontinuierlich aktualisierendes geeignetes Gesichtsfeldmodell, das auf der Erfahrung von normalen und glaukomatösen Gesichtsfelder basiert. Die Schwellenwerte werden während des Testens aller Prüfpunkte wiederholt vermessen,



während der Patient Antworten zu den Stimuli gibt. Der Grund für die wiederholte Vermessung ist, für jeden Prüfpunkt einen Threshold-Wert zu bestimmen, der einer Stimulusintensität entspricht, die eine 50%ige Wahrscheinlichkeit hat, vom Patienten während des gesamten Tests erkannt zu werden (Bengtsson et al., 1997). Das Testen wird an der jeweiligen Stelle ausserhalb der jeweiligen bestimmten Intervalle abgebrochen. Für die falschen Antworten ergibt sich somit eine Zeitersparnis, die Testgeschwindigkeit ist optimiert. Nach dem kompletten Testablauf werden alle Threshold-werte und die ganze Summe der Patientenantworten berechnet. Mit dieser neuen Familie von Testalgorithmen wurde die perimetrische Testenzeit ohne Verlust der Ergebnisqualität signifikant reduziert. Zu den weiteren Details der SITA Strategie wird auf die entsprechende Literatur verwiesen (Bengtsson and Heijl, 1998).

Bei der Untersuchung des peripheren Gesichtsfeldes hingegen reichen überschwellige Strategien, evtl. kinetisch, aus. Ein orthogonales Raster von mindestens 6° Rasterweite (besser eine Kombination von zwei Rastern) sollte angewandt werden. Als Alternative können nach zentral verdichtete Prüfpunktraster verwendet werden.

Für das Testen von zentralen Makulaveränderungen (wie beispielsweise bei diabetischem Makulaödem) ist ein perimetrisches Programm mit extrem hoher Rasterdichte und genauer Schwellenermittlung in jedem Prüfpunkt notwendig, wie z.B das 10-2 am HFA (Lachenmayr und Vivelli, 1992).

### **2.2.3.3. Perimetrie bei diabetischer Retinopathie**

In den frühen Stadien der DR kann es in der mittleren Peripherie zu Gesichtsfeldausfällen im Sinne umschriebener absoluter Skotome im Bereich nicht perfundierte Areale kommen. Häufig sind diese absoluten Skotome kombiniert mit relativen Defekten in hypoxischen Bereichen mit intraretinalen Blutungen, die zu dem sogenannten „Mottenfraß-Gesichtsfeld“ führen. Will man Frühstadien im Gesichtsfeld darstellen, so muss entsprechend in der mittleren Peripherie zwischen 30° und 60° mit einer angemessenen Rasterauflösung getestet werden (z.B mit den 30/60-1 bzw. 2 Programm und orthogonalem Raster mit einer Auflösung von 12°). In der Praxis werden diese Untersuchungen jedoch nicht angewandt, da sie keine Therapierelevanz besitzen und die entsprechenden diabetischen Veränderungen bereits fundoskopisch darstellbar sind.

Über das zentrale Gesichtsfeld bei diabetischer Retinopathie gibt es einige Arbeiten, die beispielsweise die Korrelation von Makulaödem und zentralen Gesichtsfelddefekten beschreiben (Brown et al., 2000). Auch funktionelle Zusammenhänge wurden untersucht (Greenstein et al., 2000). Es fehlen jedoch bislang Untersuchungen zum Verhältnis von morphologischen Netzhautveränderungen und funktionellen Veränderungen im Gesichtsfeld.

### 3. Methodik

#### 3.1. Normalprobanden

Ein erstes Ziel dieser Arbeit war die Etablierung einer großen Norm-Datenbank mit dem Retinal Thickness Analyzer (RTA) sowohl für den hinteren Pol als auch für die Papille. Neben der Messung mit dem RTA wurde eine komplette klinische Untersuchung und eine 24-2 Gesichtsfelduntersuchung durchgeführt. Ausgewertet wurden die RTA-Daten und mögliche Zusammenhänge mit den Gesichtsfelddaten.

Insgesamt wurden 106 Probanden – 77 Frauen und 29 Männer – für die Studie überwiegend aus den gesunden Begleitpersonen der Ambulanz der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität in München im Herbst 2003 rekrutiert. Einige der Probanden waren auch stationäre Patienten derselben Klinik ohne Pathologie an dem eingeschlossenen Auge.

Vor Beginn der Studie wurde ein positives Ethikvotum von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians Universität eingeholt (Votum vom 25.09.2003, Projekt Nr. 243 / 03).

Jeder Proband erhielt mit der Aufklärung vor der Untersuchung einen zweiseitigen Aufklärungsbogen zum Verbleib, der genau den Zweck der Untersuchung und das Vorgehen beschreibt. Von allen Probanden liegt eine schriftliche Einverständniserklärung auf einem entsprechendem Unterschriften-Formblatt vor. Die Bedingungen der Deklaration von Helsinki in ihrer aktuellen Version sowie zum Datenschutz wurden strikt eingehalten.

##### 3.1.1. Protokoll

Die Probanden wurden gemäß eines standardisierten Studienprotokolls rekrutiert. Es wurde jeweils nur ein Auge pro Proband eingeschlossen. Das standardisierte Untersuchungsprotokoll für alle Probanden findet sich in Abbildung 3.

PROBAND		Datum: ..... 2003	
Nachname	.....		
Vorname	.....		
Geburtsdatum (<1963)	.....		
<b>Ausschluss:</b>			
Glaukom, Diabetes, Netzhauterkrankung (AMD...), Familiengeschichte Glaukom			
Operationen am Auge.		Hypertonus bekannt? Ja / Nein	
Visus	RA.....	LA.....	(>0,5)
Tensio	RA.....	LA.....	(<21mmHg)
Refraktion	RA.....	LA.....	(< +/- 6 dpt)
VAA	RA.....	LA.....	
Linse	RA.....	LA.....	(<+1 Trübung)
Fundus	RA Papille.....	LA Papille.....	(Exkavation ?)
	Makula.....	Makula.....	(Verdickung ?)
	Peripherie.....	Peripherie.....	
→ Einwilligungserklärung ?			
<b>EIN Auge pro Proband:</b>			
Gesichtsfeld 24-2 (SITA?)	RA	LA	(MIOSIS)
RTA (1x Glaucoma full, 3x Disc)	RA	LA	(Mydriasis)

Abbildung 3: Standardisiertes Untersuchungsprotokoll für Normalprobanden

Es wurden folgende Einschlusskriterien angewandt:

- Normale Augen ohne Anamnese eines Glaukoms, eines Diabetes mellitus oder anderer Erkrankungen, die einen Einfluß auf die retinale Dicke haben könnten. Keine Familienanamnese auf Glaukom bei Verwandten ersten Grades.
- Keine Anamnese systemischer Medikation, die die retinale Dicke beeinflussen könnte.
- Keine Anamnese eines okulären Traumas, intraokulärer Operationen oder Laserbehandlungen am eingeschlossenen Auge.
- Alter > 40 Jahren (i.e. Probanden vor 1963 geboren). Ziel war eine möglichst gleichmäßige Verteilung der Probanden in den verschiedenen Jahrzehnten.
- Soweit möglich gleichmäßige Geschlechtsrepräsentation.

Das Aussehen der Papille war kein Einschluss- oder Ausschlusskriterium.

Bei allen Probanden wurde eine komplette ophthalmologische Untersuchung durchgeführt, inklusive objektiver Refraktionsbestimmung, Brillenvermessung, Bestimmung der bestkorrigierten Sehschärfe, biomikroskopischer Untersuchung der vorderen Augenabschnitte, applanatorischer Augeninnendruckmessung (nach den anderen Untersuchungen) und stereoskopischer Funduskopie (zunächst in Miosis, danach in Mydriasis).

Probanden wurden nicht in die Studie eingeschlossen, wenn eines oder mehrere der folgenden Ausschlusskriterien festgestellt wurden:

- Refraktive Fehler mit einem sphärischen Äquivalent von mehr als + oder - 6dpt.
- Bestkorrigierter Visus von weniger als 0,5
- Intraokularer Druck von applanatorisch mehr als 21mmHg
- Vorliegen einer signifikanten Linsentrübung oder anderen signifikanten Medientrübungen
- Abnormalität des hinteren Augenabschnitts

Bei unterschiedlicher Refraktion oder Visus beider Augen wurde immer das bessere Auge weiter untersucht.

### 3.1.2. Technische Untersuchungen

Zunächst wurde bei allen Probanden bei unbeeinflusster Pupille am ausgewählten Auge eine Gesichtsfeld (GF)-Untersuchung mit dem SITA 24-2 Programm am Humphrey Field Analyzer (HFA) durchgeführt. Die GF-Untersuchung wurde als normal akzeptiert, wenn weniger als 30% Fixationsverluste, sowie weniger als 30% falsch positive und falsch negative Antworten vorlagen. Zudem durfte kein „Cluster“ von 3 oder mehr nebeneinanderliegenden Punkten mit mehr als 5dB Empfindlichkeitsminderung vorliegen. Auch „Cluster“ von 2 oder mehr nebeneinanderliegenden Punkten mit mehr als 10dB Empfindlichkeitsminderung führten zum Ausschluß. Eine Wiederholung der Gesichtsfelduntersuchung war prinzipiell einmal zulässig, wurde aber nicht angewandt.

Nach erfolgreichem Abschluß der GF-Untersuchung wurde bei allen Augen die Pupille für die weiteren Untersuchung mit einmalig Tropicamid 1% und Neosynephrin 5% Augentropfen erweitert. Nach der klinischen stereoskopischen Fundus- Untersuchung erfolgte die Messung mit dem RTA.

Es wurde das „Glaucoma Full“ Programm des Geräts angewandt, das mit 13 Einzelaufnahmen den gesamten hinteren Augenpol und die Papille vermißt. Die einzelnen Scans wurden falls nötig wiederholt, um eine optimale Abbildungsqualität zu erreichen. Es wurde die RTA Software in der Version 3, Control V5.44 und Analysis V7.06 angewandt. Eine unzureichende Abbildung von Papille oder hinterem Pol, definiert als fehlende oder unzuverlässig gemessene Bereiche in den Scans, führten zum Ausschluß des Probanden.

### 3.1.3. Auswertung

Die Ergebnisse wurden zunächst auf ihre technische Qualität untersucht. Insgesamt 74 Augen erfüllten sowohl die klinischen Ein- und Ausschlußkriterien als auch die der Gesichtsfeld- und RTA-Untersuchung. Insgesamt 32 Probanden wurden wegen fraglicher Qualität der beiden technischen Untersuchungen (RTA oder GF) von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Bei der GF-Untersuchung wurden die sogenannte Mean Deviation (MD), das ist die mittlere Abweichung jedes einzelnen Meßpunktes vom Altersnormmittelwert sowie die Pattern Standard Deviation (PSD), das ist die Standardabweichung der einzelnen Punkte von dem Mittelwert, berechnet. Klinisch gibt die MD Auskunft über die gesamte Reduktion des Gesichtsfeldes, während die PSD lokalisierte Defekte anzeigt. Sind beide Werte gleichermaßen reduziert, so besteht meist ein rein lokalisierter Schaden.

Zunächst wurden die Ergebnisse der RTA-Untersuchung („Glaucoma Full“ Programm) für den hinteren Pol und die Papille ausgewertet. Für den hinteren Pol sind das die minimale Dicke des hinteren Pols (posterior pole minimum thickness), die perifoveale minimale Dicke (perifoveal minimum thickness), die Asymmetrie (Superior/Inferior) des hinteren Pols, die

perifoveale Asymmetrie (Superior/Inferior), abnormale dünne Areale des hinteren Pols (posterior pole abnormally thin area), perifoveale abnormale dünne Areale (perifoveal abnormally thin area), die Zahl der dünnen Cluster des hinteren Pols (posterior pole number of thin clusters) sowie die korrigierte Abweichung des hinteren Pols (posterior pole pattern deviation).

Unter „Fovea“ wird hierbei ein 1,6 mm Durchmesser umfassender Kreis verstanden, der auf die foveoläre Depression zentriert ist. Als „peri-foveal“ wird ein 5x5 mm Durchmesser umfassender Kreis zentriert zur Foveamitte bezeichnet. Der „hintere Pol“ ist definiert als eine 6x6 mm Fläche (21 x 21 Grad) zentriert um die Fovea. Die Asymmetrie (Superior/Inferior) des hinteren Pols bezeichnet das Verhältnis zwischen dem Mittelwert aller Dickenwerte der oberen Netzhauthälfte zu dem Mittelwert der unteren Netzhauthälfte im Bereich des hinteren Pols. Die perifoveale Asymmetrie (Superior/Inferior) ist analog hierzu definiert. „Abnormal dünne Areale“ sind definiert als der Prozentsatz von Areale des hinteren Pols bzw. perifoveal, die zwei oder mehr Standardabweichungen unterhalb den internen Normwerten des RTA liegen. Als „Cluster“ werden vier oder mehr nebeneinanderliegende Datenpunkte (Messungen) bezeichnet, von denen jeder mindestens zwei Standardabweichungen über oder unter den internen Normdaten des RTA liegen. Die korrigierte Abweichung des hinteren Pols gibt die Gesamtabweichung aller gemessenen Netzhautdickenwerte des Patienten von den Normwerten der RTA-Datenbank an.

Für die Papille wurden folgende Maßzahlen ausgewertet: Papillenfläche, Exkavationsfläche, Cup-to-Disc Verhältnis, Fläche des Randsaums, Exkavationsvolumen, Volumen des Randsaums, mittlere Tiefe der Exkavation, maximale Exkavationstiefe, Maßzahl der Papillenform, die Höhenvariation der Konturlinie, mittlere Nervenfaserschichtdicke sowie Querschnitt der Nervenfaserschicht.

Dabei ist die Papillenfläche definiert als die Gesamtfläche der Papille, abgegrenzt durch die vom Untersucher definierte Konturlinie, von der die Referenzebene abgeleitet wird. Die Referenzebene wird dadurch festgelegt, dass zunächst im temporalen unteren Sektor der Papille in einem Bereich zwischen 4° und 10° (unterhalb der Horizontalen) die durchschnittliche Höhe der Konturlinie bestimmt wird. Die Referenzebene wird dann 50 micron unterhalb dieser Höhe definiert.

Die Exkavationsfläche bezeichnet die totale Exkavationsfläche innerhalb der Konturlinie und unterhalb der Referenzebene. Das Cup-to-Disc Verhältnis beschreibt das Verhältnis zwischen der Exkavationsfläche und der Papillenfläche. Die Fläche des Randsaums definiert die totale Randsaumfläche, die über der Referenzebene und innerhalb der Konturlinie liegt. Das Exkavationsvolumen bezeichnet das Volumen in mm<sup>3</sup> der Papille, das unterhalb der Referenzebene liegt. Analog liegt das Volumen des Randsaums oberhalb der Referenzebene und innerhalb der Konturlinie. Die mittlere Tiefe der Exkavation ist definiert als der Mittelwert aller Tiefenwerten im Bereich der Exkavation, entsprechend gibt die maximale Exkavationstiefe deren Maximum an. Die Maßzahl der Papillenform gibt ein Maß an, das die Steigung der Papillenexkavation widerspiegelt: negative Werte entsprechen

einer flachen, positive Werte einer steilen Steigung. Die Höhenvariation der Konturlinie bezeichnet die Distanz in mm zwischen dem niedrigsten und dem höchsten Punkt der Konturlinie, ist also ein Maß für die Höhenirregularität des Papillenrands. Die mittlere Nervenfaserschichtdicke ist definiert als die mittlere Höhe in mm der retinalen Oberfläche im Verlauf der Konturlinie und oberhalb der Referenzebene. Entsprechend leitet sich der Querschnitt der Nervenfaserschicht als Produkt aus der mittleren RNFL Dicke und der Länge der Konturlinie ab.

Alle Meßwerte wurden in einer MS-Excel 2000 Tabelle gesammelt und die entsprechenden Maßzahlen berechnet: Mittelwert, Minimum, Maximum, Standardabweichung, sowie die 2.5% und 97.5%-Perzentile.

### **3.2. Diabetisches Makulaödem**

In einem zweiten Schritt wurde eine mögliche Korrelation zwischen Veränderungen der Netzhautdicke - gemessen mit dem RTA und OCT - und dem zentralen Gesichtsfeld bei Patienten mit diabetischer Retinopathie (NPDR mit/ohne Makulaödem) untersucht.

Insgesamt 39 Diabetiker, davon 11 Frauen und 28 Männer, wurden in die Studie eingeschlossen. Die Patienten waren ambulante Patienten der Diabetes-Sprechstunde der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität. Vor der Untersuchung wurde von allen Patienten eine entsprechende Einverständniserklärung eingeholt. Die Bedingungen der Deklaration von Helsinki in ihrer aktuellen Version sowie zum Datenschutz wurden wiederum strikt eingehalten.

#### **3.2.1. Protokoll**

Die Patienten mit diabetischer Retinopathie wurden gemäß eines entsprechenden standardisierten Protokolls das in Abbildung 4 dargestellt ist untersucht.

DIABETES		Datum: .....2003	
Nachname	.....		
Vorname	.....		
Geburtsdatum	.....		
Diabetes mellitus: IDDM seit ...../NIDDM seit ..... HbA1c.....			
RR ca..... (med. eingestellt?)			
Operationen Auge:.....			
Z.n. fokaler ALK	RA	zuletzt vor:.....	LA
Z.n. panretinaler ALK	RA	zuletzt vor:.....	LA
Ausschluss:			
Glaukom, andere Netzhauterkrankungen (AMD...), Familiengeschichte Glaukom			
Visus	RA.....	LA.....	
Tensio	RA.....	LA.....	(mmHg)
Refraktion	RA.....	LA.....	(< +/- 6 dpt)
VAA	RA.....	LA.....	
Linse	RA.....	LA.....	(0-4 Trübung)
Fundus	RA	LA	
	Papille.....	Papille.....	(Exkavation?)
	Makula.....	Makula.....	(CSME ?)
	Peripherie.....	Peripherie.....	
→ Einwilligung?			
EIN Auge pro Patient:			
Gesichtsfeld 10-2 (SITA?)	RA	LA	(MIOSIS)
RTA (1x Glaucoma full)			(Mydriasis)
OCT Makula (6 radial)			

Abbildung 4: Standardisiertes Untersuchungsprotokoll für Diabetiker



Es wurden Patienten mit diabetischer Retinopathie bei insulin- und nicht-insulinabhängigem Diabetes Mellitus eingeschlossen. Falls erfolgt wurde die Zahl der vorangegangenen Laserbehandlungen dokumentiert.

Als Ausschlusskriterien galten:

- Jedwelche Glaukomform
- Positive Familienanamnese auf Glaukom bei Verwandten ersten Grades.
- Refraktive Fehler von einem sphärischen Äquivalent vom mehr als + oder – 6 dpt
- andere Netzhauterkrankungen als diabetische Retinopathie (z.B. altersabhängige Makuladegeneration (AMD))
- Sehschärfe auf dem besseren Auge weniger als 0,2

Bei allen Probanden wurde eine komplette ophthalmologische Untersuchung durchgeführt, inklusive objektiver Refraktionsbestimmung, Brillenvermessung, Bestimmung der bestkorrigierter Sehschärfe, biomikroskopischer Untersuchung der vorderen Augenabschnitte, applanatorischer Augeninnendruckmessung (nach den anderen Untersuchungen) und stereoskopischer Funduskopie (zunächst in Miosis, danach in Mydriasis).

Es wurde das bessere Auge des Patienten für die weiteren Untersuchungen ausgewählt und nur ein Auge pro Patient eingeschlossen.

### 3.2.2. Technische Untersuchungen

Bei allen Patienten wurde eine Gesichtsfelduntersuchung mit dem SITA 10-2 zentralen Programm am HFA Perimeter eingesetzt. Dieses Programm weist eine extrem hohe Rasterdichte und genaue Schwellenermittlung in jedem Prüfpunkt auf. Die GF-Untersuchung wurde akzeptiert, wenn weniger als 30% Fixationsverluste, sowie weniger als 30% falsch positive und falsch negative Antworten vorlagen.

Nach erfolgreichem Abschluß der GF-Untersuchung wurde bei allen Augen die Pupille für die weiteren Untersuchungen mit einmalig Tropicamid 1% und Neosynephrin 5% Augentropfen erweitert. Nach der klinischen stereoskopischen Fundus-Untersuchung erfolgte in zufälliger Reihenfolge die Messung mit dem OCT und dem RTA.

Für die OCT Untersuchung wurde das OCT 2000 der Firma Humphrey-Zeiss mit der Software A4.1 eingesetzt. Bei allen Patienten wurde das „Retina map“ Netzhautkarten-Programm verwendet. Bei diesem Programm werden 6 radiäre sich in der Makulamitte kreuzende Linienscans von je 5,65 mm Länge zu einer Netzhautdickenkarte zusammengesetzt. Die ermittelte Karte der zentralen Netzhautdicke liefert Dickenwerte, die den EDTRS-Feldern angelehnt sind: einen fovealen Wert und jeweils 4 Werte die innerhalb eines circulären Sektor-Areals von 3,45 mm und innerhalb von 5,65 mm Durchmesser von der Netzhautmitte liegen. Darüber hinaus wurde das vom OCT errechnete gesamte Netzhautvolumen ermittelt.

Die RTA Messung erfolgte mit dem „Glaucoma Full“ Programm wie oben bei den Normalprobanden im Detail beschrieben, durchgeführt.

### 3.2.3. Auswertung

Die Ergebnisse wurden wieder zunächst auf ihre technische Qualität untersucht. Es konnten alle insgesamt 39 Augen eingeschlossen werden, bei 9 Augen ergab sich eine unzureichende technische Qualität der RTAs, so dass hier keine Analyse der RTAs möglich war.

Bei der GF-Untersuchung wurden wie bei den Normalprobanden die Mean Deviation (MD) sowie die Pattern Standard Deviation (PSD) ausgewertet. Bei der RTA-Untersuchung wurden die 8 Maßzahlen des hinteren Pols analysiert. Zusätzlich wurden die neun Dickenwerte des OCTs sowie das gesamte Netzhautvolumen untersucht.

Es wurden drei Subgruppen anhand der klinischen Beurteilung gebildet: 8 Patienten mit keinen mit nur milden diabetischen Veränderungen (kein Makulaödem), 5 Patienten mit klinischem Makulaödem ohne vorangegangene Therapie und 26 Patienten mit klinischem Makulaödem und vorangegangener fokaler Lasertherapie.

Alle Daten wurden in einer MS-Excel 2000 Tabelle gesammelt und die entsprechenden Maßzahlen berechnet: Mittelwert, Minimum, Maximum, Standardabweichung, sowie die 2.5% und 97.5%-Perzentile. Darüber hinaus wurden Gruppenvergleiche und Scatterplots mit dem Programm SPSS 11.5 für Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Für die Methodenvergleiche wurde das Programm MedCalc 7.2.0.2 (Frank Schoonjans, Mariakerke Belgium) eingesetzt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Normalprobanden

#### 4.1.1. Probanden

Insgesamt 106 Augen von 106 Probanden wurden im ersten Teil der Studie rekrutiert. Davon waren 77 weiblich und 29 männlich. Bei 74 Augen waren alle Untersuchungen gut verwertbar, während bei 22 Augen, entweder das GF oder die RTA Untersuchung fragliche Qualität aufwies und weitere 10 Augen nicht verwertbare Untersuchungen enthielten. Die weitere Darstellung bezieht sich auf die 74 voll verwertbaren Probanden, die anderen wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Insgesamt 53 dieser Probanden waren Frauen und 21 Männer. Das Alter schwankte zwischen 40 und 80 Jahren mit einem Mittelwert von  $59,92 \pm 10,31$  Jahren. Von den gemessenen Augen waren 44 rechte und 30 linke Augen. Der logarithmisch gemessene Visus schwankte zwischen 0,5 und 1,0 (Mittelwert  $0,91 \pm 0,42$ ). Die Werte des Augeninnendrucks lagen zwischen 12 und 20 mmHg (Mittelwert  $15,15 \pm 1,75$ ). Das sphärische Äquivalent betrug zwischen  $-4,0$  und  $+5,0$  dpt (Mittelwert  $+0,53 \pm 1,38$  dpt). Insgesamt 18 Probanden waren myop und 50 hyperop, 6 Probanden waren plan. Die Linsentrübung war bei allen Augen nur gering ausgeprägt. Bei 59 Augen war bei der fundoskopischen Untersuchung keine Papillenauffälligkeit klinisch zu sehen, bei 13 Augen war ein Papillenexkavation von 0.3-0.8 zu beobachten.

Die Makula von 67 Augen war klinisch unauffällig, bei zwei Augen waren vereinzelte harte Drusen zu sehen, bei einem ein leichter Cellophanreflex, bei drei eine winzige parafoveale Narbe und bei einem Probanden erschien die Makula klinisch etwas verdickt.

#### 4.1.2. Normwerte der Netzhautdicke mit dem RTA

Die folgende Abbildung 5 stellt einen typischen Ausdruck eines RTA Befundes für den hinteren Augenpol dar. Um die Auswertung der Karte der Netzhautdicken zu erleichtern, wird zusätzlich zu den absoluten Werten (obere beide Grafiken Abb. 5) die Abweichung an jedem Ort von einem Normkollektiv farbkodiert angegeben (linke untere Karte in Abb. 5). In einer weiteren Darstellung erfolgt ein statistischer Vergleich mit diesem Normkollektiv, die errechneten p-Werte werden farbkodiert angegeben (rechts unten in Abb. 5). Neben dieser graphischen Darstellung errechnet der RTA verschiedene Maßzahlen wie die minimale Dicke des hinteren Pols, die perifoveale minimale Dicke, die Asymmetrie (S/I) des hinteren Pols, die perifoveale (S/I) Asymmetrie, die dünne Areale des hinteren Pols, die perifoveale dünne Areale, die Areale der dünnen cluster sowie die korrigierte Abweichung (pattern deviation). Die Details dieser Maßzahlen wurden im Methodenteil erläutert.

Die berechneten Werte der RTA Untersuchung für den hinteren Pol für alle 74 eingeschlossenen Probanden werden in der folgenden Tabelle 1 dargestellt. Auswertet wurden alle angegebenen Maßzahlen des RTAs: die minimale Dicke des hinteren Pols, die perifoveale minimale Dicke, die Asymmetrie (S/I) des hinteren Pols, die perifoveale (S/I) Asymmetrie, die dünne Areale des hinteren Pols, die perifoveale dünne Areale, die Areale der dünnen „Cluster“ sowie die korrigierte Abweichung (pattern deviation).

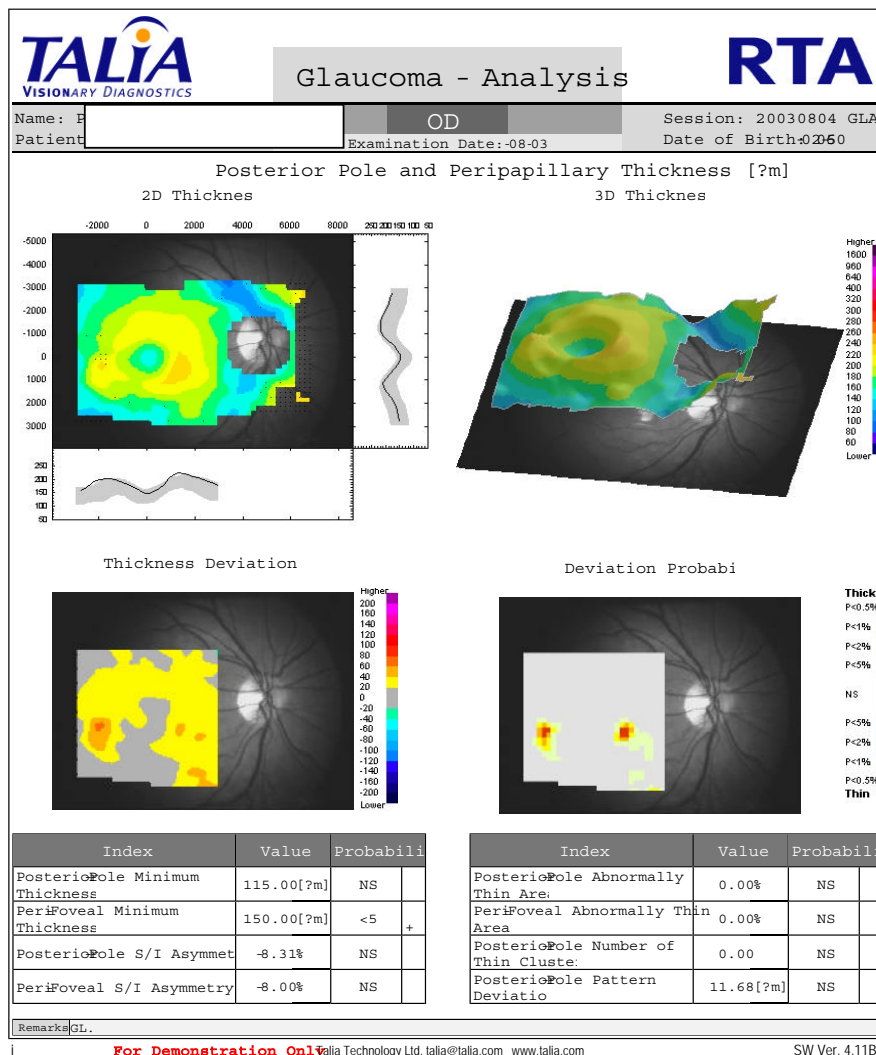


Abbildung 5 : Typischer Ausdruck des RTA Befundes für den hinteren Augenpol

Zur detaillierten Erläuterung siehe Text.

RTA hinterer Pol	Statistische Auswertung in [micron]	Min. Dicke hinterer Pol	Min. Dicke perifoveal	Asymmetrie superior zu inferior hinterer Pol	Asymmetrie superior zu inferior perifoveal	Dünne Areale hinterer Pol	Dünne Areale perifoveal	Dünne Cluster	korrigierte Abweichung
	Mittelwert	116,82	131,43	-3,39	-2,72	1,32	1,61	0,3	17,43
	Standard Abweichung (+/-)	18,76	22,86	7,28	7,01	3,39	4,2	0,57	6,19
	Minimum	82	82	-24,14	-21,75	0	0	0	7,23
	Maximum	162	205	13,8	11,61	19,72	25,22	2	39,8
	2.5% Perzentile	82	82	-24,14	-21,75	0	0	0	7,23
	97.5% Perzentile	132	148,5	1,64	1,72	0,85	0,83	0	20,28

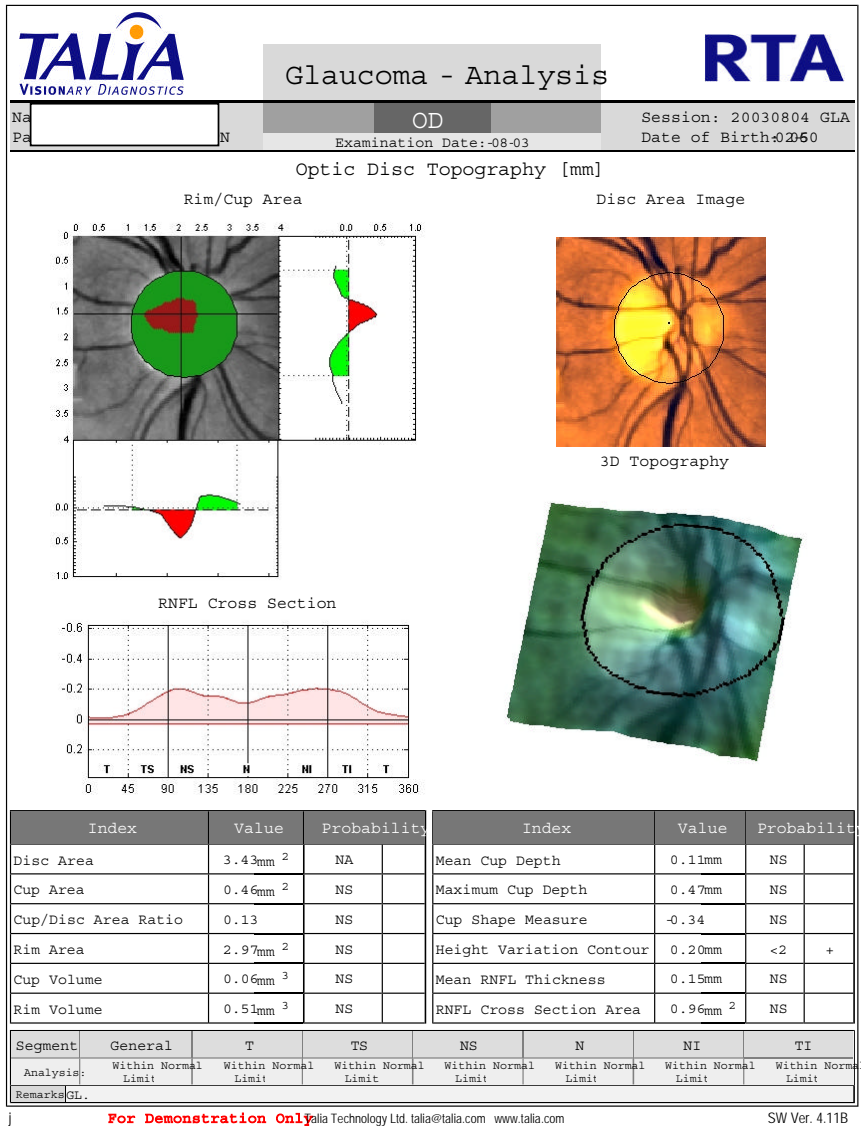
**Tabelle 1: Normwerte des hinteren Pols im RTA**

Zur detaillierten Erläuterung siehe Text.

#### 4.1.3. Normwerte der Papille mit dem RTA

Berechnet werden Papillenfläche, Exkavationsfläche, Cup-to-Disc Verhältnis, Fläche des Randsaums, Exkavationsvolumen, Volumen des Randsaums, mittlere Tiefe der Exkavation, maximale Exkavationstiefe, Maßzahl der Papillenform, Höhenvariation der Konturlinie, mittlere Nervenfaserschichtdicke und Querschnitt der Nervenfaserschicht. Die Details dieser Werte sind im Methodenteil unter 3.1.3 erläutert. Der Ausdruck des RTA enthält neben diesen Werten eine graphische Darstellung der Flächen von Randsaum und Exkavation mit Höhenprofil (siehe Abb. 6 links oben), des aufgenommenen Papillenbildes (Abb. 6 rechts oben), der dreidimensionalen Topographie (Abb. 6 rechts unten) und des Nervenfaserschicht-Querschnitt in einer Segmentanalyse (Abb. 6 links unten). Bei letzterer wird die Papille in 6 Segmente aufgeteilt und deren neuroretinaler Randsaum zusätzlich am Ende des Befundausdrucks statistisch bewertet als „normal“, „grenzwertig“ oder „abnormal“.

In der Tabelle 2 werden die ermittelten Normwerte des RTA für die Papille dargestellt. Es sind alle obengenannten quantitativen Maßzahlen aufgeführt.



**Abbildung 6: Typischer Ausdruck des RTA Befundes für die Papille**

Zur detaillierten Erläuterung siehe Text.



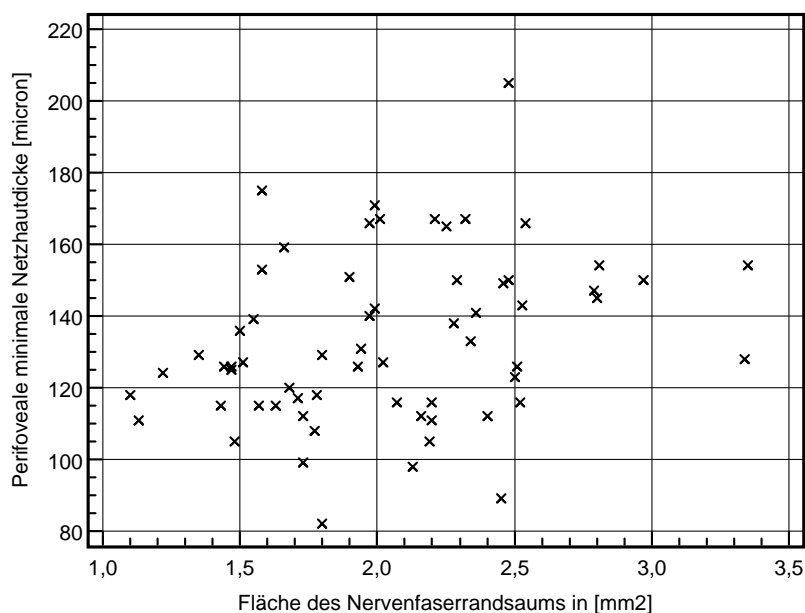
RTA	Statistische	Papieren-	Ekavati-	Cup to	Randsaum	Ekavatio	Randsaum	Mittlere	Maximale	Maßzahl für	Höhen-	RNFL mittlere	RNFL Quer-
Papille	he	fläche	ons- fläche	Disk Verhältnis	Fläche	ns- Volumen	Volumen	Exkavations- tiefe	Exkavations- tiefe	Papillienform	variation der Kontur-linie	Dicke	schnitt
Auswertung in													
Mittelwert	2,92	0,89	0,3	2,04	0,2	0,44	0,18	0,55	-0,18	0,34	0,2	1,18	
Standardabweichung (+/-)	0,55	0,58	0,18	0,86	0,18	0,25	0,09	0,22	0,07	0,1	0,09	0,44	
Minimum	1,27	0,06	0,02	1,10	0,00	0,10	0,02	0,07	-0,34	0,17	0,05	0,28	
Maximum	4,49	2,04	0,65	3,35	0,83	1,16	0,50	1,13	0,02	0,65	0,41	2,76	
2,5% Perzentile	1,27	0,06	0,02	1,1	0	0,1	0,02	0,07	-0,34	0,17	0,05	0,28	
97,5% Perzentile	3,2	1,27	0,4	2,38	0,31	0,54	0,28	0,71	-0,13	0,4	0,24	1,48	

**Tabelle 2: Normwerte der Papille im RTA**

Zur detaillierten Erläuterung siehe Text.

#### 4.1.4. Zusammenhang der RTA Meßwerte von Netzhautdicke und Papille

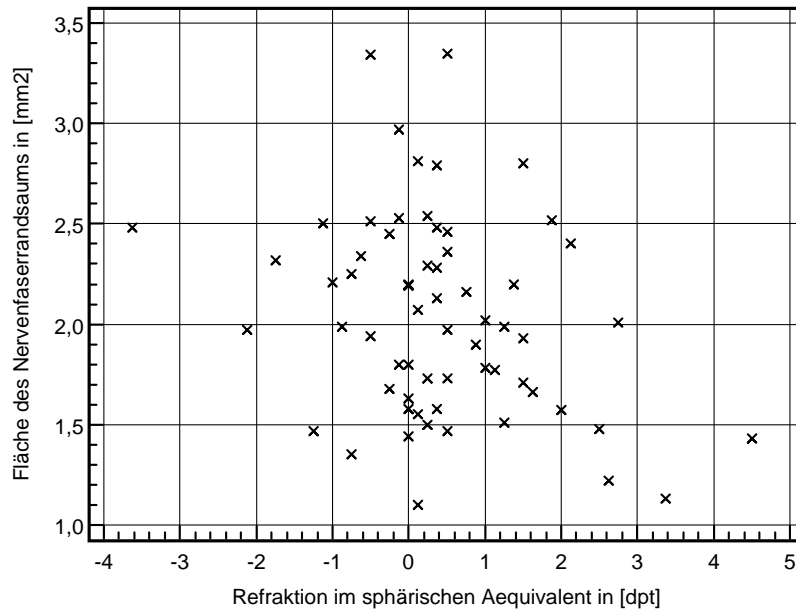
Es bestehen einige Korrelationen zwischen den verschiedenen Maßzahlen des hinteren Pols und der Papillenwerte jeweils zu sich selbst, die bekannt sind und hier nicht dargestellt werden sollen. In dieser Analyse soll hingegen der Zusammenhang der Papillenparameter mit denen des hinteren Pols untersucht werden. Hierzu wurden alle Papillenparameter zu den Maßzahlen des hinteren Pols analysiert. Zusätzlich gingen die klinischen Daten Tensio und sphärisches Äquivalent in die Analyse ein. Signifikante Zusammenhänge ergaben sich für die Fläche des Randsaums mit der minimalen Dicke des hinteren Pols ( $r=0,311$ ,  $p=0,013$ ) und mit der perifovealen minimalen Dicke ( $r=0,295$ ,  $p=0,019$ ). Beispielhaft wird der Zusammenhang zwischen der Fläche des Randsaums und der perifovealen minimalen Dicke graphisch dargestellt (Abbildung 7). Weitere signifikante Zusammenhänge innerhalb der Maßzahlen von Papille und hinteren Pol fanden sich nicht.



**Abbildung 7: Zusammenhang der Fläche des Randsaums zu der perifovealen minimalen Dicke im RTA**

Je kleiner die Fläche des Nervenfaserrandsaums ist, desto niedriger ist auch die perifoveale Netzhautdicke (Korrelation  $r=0,295$  mit  $p=0,019$ ).

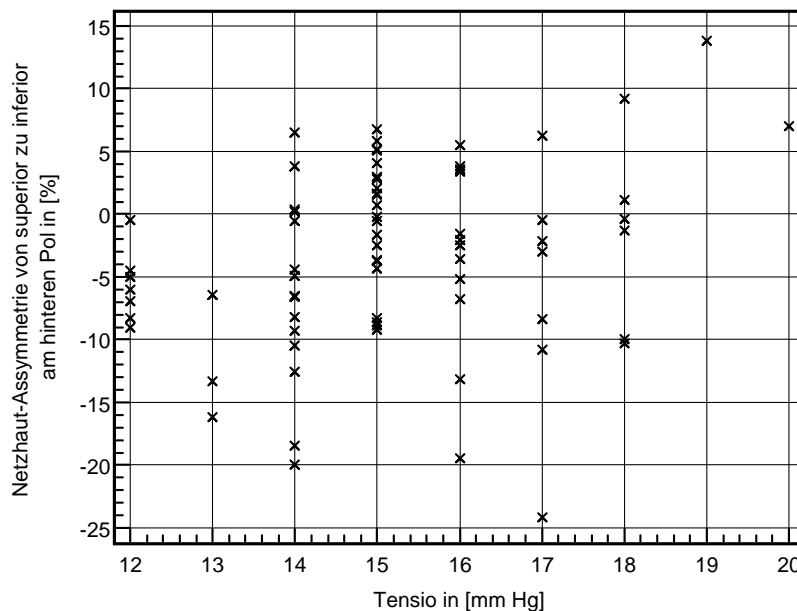
Interessanter Weise ergab sich darüber hinaus ein Zusammenhang zwischen der Refraktion des Auges im sphärischen Äquivalent und der Fläche des Randsaums ( $r=-0,293$ ,  $p=0,020$ ) sowie mit dem Volumen des Randsaums ( $r=-0,324$ ,  $p=0,010$ ) und der mittleren Nervenfaserschichtdicke ( $r=-0,251$ ,  $p=0,031$ ). (Abbildung 8)



**Abbildung 8: Zusammenhang zwischen der Refraktion und der Fläche des Randsaums**

Es besteht ein Zusammenhang ( $r=-0,293$ ,  $p=0,020$ ) in dem Sinne, dass je höher die Hyperopie, desto kleiner die Fläche des Nervenfaserrandsaums.

In dem untersuchten Normalkollektiv ergab sich für den Augeninnendruck nur ein einziger Zusammenhang mit anderen Werten, nämlich mit der Asymmetrie superior zu inferior des hinteren Pols ( $r=0,273$ ,  $p=0,019$ ), nicht aber zu Papillenwerten.(Abbildung 9)



**Abbildung 9: Zusammenhang zwischen Augeninnendruck und der Asymmetrie superior zu inferior des hinteren Pols**

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang ( $r=0,273$ ,  $p=0,019$ ) in dem Sinne, dass je höher der Augeninnendruck, desto größer die Asymmetrie am untersuchten Normalkollektiv (bei unauffälligen Gesichtsfeldern).

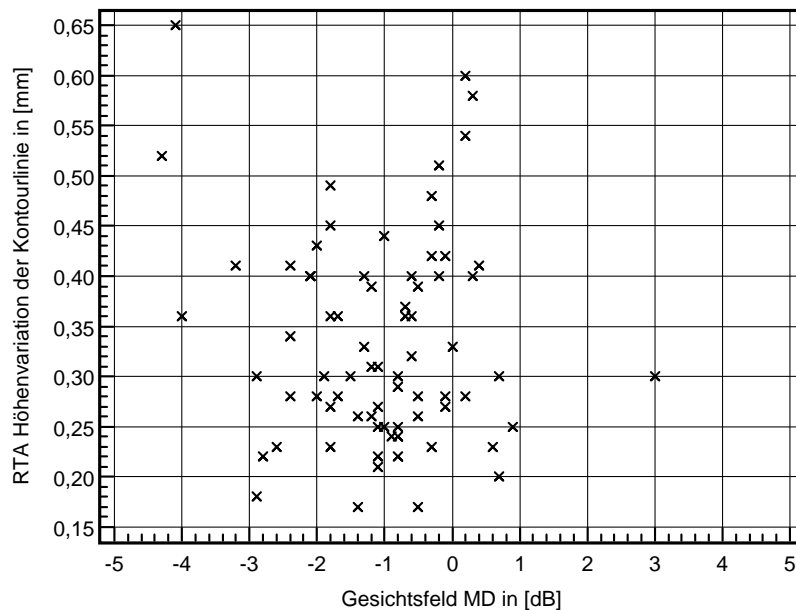
#### 4.1.5. Zusammenhang der RTA Meßwerte mit der Gesichtsfelduntersuchung

Der Defekt MD im Gesichtsfeld besitzt eine signifikante Korrelation mit der bestkorrigierten Sehschärfe ( $r=0,311$ ,  $p=0,022$ ). Ansonsten spielt die Sehschärfe im untersuchten Normalkollektiv keine Rolle. Als Maß für die Funktion wurde im folgenden deshalb als umfassenderer Parameter das Gesichtsfeld verwendet.

Nach einer ausführlichen graphischen Analyse wurde der Zusammenhang der beiden Gesichtsfeldindices MD und PSD mit allen Parametern des RTA mittels ANOVA-Modellen untersucht. Dabei ergab sich für die MD ein

signifikanter Zusammenhang mit der Höhenvariation der Konturlinie des RTA ( $p=0,015$ , ANOVA), während alle anderen Parameter keinen Zusammenhang ergaben. Bei der PSD war wiederum ein signifikanter Zusammenhang mit der Höhenvariation der Konturlinie vorhanden ( $p=0,048$ ), weiterhin für die Parameter mittlere Nervenfaserschicht Dicke ( $p=0,042$ ) und den Querschnitt der Nervenfaserschicht ( $p=0,005$ ). Die PSD im Gesichtsfeld hat ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang mit der korrigierten Abweichung (Pattern-Deviation) des hinteren Pols ( $p=0,002$ ).

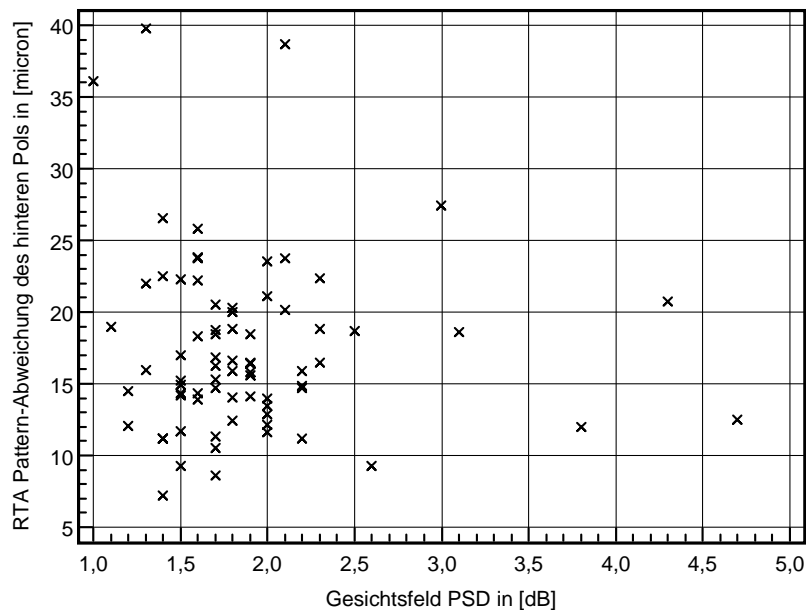
Diese möglichen Zusammenhänge wurden weiter im Detail untersucht, ergaben jedoch keine signifikanten Korrelationen. (Abbildung 10)



**Abbildung 10: Zusammenhang zwischen dem MD im Gesichtsfeld und der RTA Höhenvariation der Konturlinie**

Es ergibt sich in der univarianten Analyse kein signifikanter Zusammenhang ( $r=-0,084$ ,  $p=0,479$ ), in der ANOVA hingegen schon ( $p=0,015$ ).

Auch für den Zusammenhang zwischen der PSD im Gesichtsfeld und der Höhenvariation der Konturlinie im RTA ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von  $-0,070$ , der nicht signifikant ist ( $p=0,552$ ). Auf eine Darstellung wird deshalb verzichtet. Gleiches gilt für die PSD im Gesichtsfeld und die mittlere Nervenfaserschichtdicke im RTA ( $r=-0,119$ ;  $p=0,335$ ). Auch der Querschnitt der Nervenfaserschicht im RTA ist nicht signifikant mit der PSD im Gesichtsfeld korreliert ( $r=-0,174$ ;  $p=0,139$ ). Der Zusammenhang zwischen PSD und Pattern Deviation am hinteren Pol wird wegen der direkten Analogie im folgenden graphisch dargestellt (Abbildung 11), auch wenn keine signifikante Beziehung besteht.



**Abbildung 11: Zusammenhang zwischen der PSD im Gesichtsfeld und der korrigierten Abweichung am hinteren Pol im RTA**

Es ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang ( $r=-0,077$ ,  $p=0,514$ ).

## **4.2. Diabetisches Makulaödem**

### **4.2.1. Patienten**

Insgesamt 39 Augen von 39 Diabetikern mit NPDR mit/ohne Makulaödem im Alter zwischen 36 und 86 Jahren (Mittelwert 60,67  $\pm$  11,22) wurden im zweiten Teil der Studie rekrutiert. Von diesen 39 Patienten waren 11 Frauen und 28 Männer. Der HbA1c Wert lag zwischen 5,6 und 9,8 (Mittelwert 7,0  $\pm$  3,14), bei 9 Patienten war er nicht bekannt. Der Blutdruck betrug systolisch zwischen 105 und 167 und diastolisch zwischen 60 und 108 mmHg. Insgesamt 22 rechte und 17 linke Augen wurden eingeschlossen. Bei 19 Patienten war eine fokale Lasertherapie mindestens einmal für Makulaödem durchgeführt worden, bei 2 Patienten war eine GRID-Behandlung und bei 4 Patienten eine panretinale Lasertherapie durchgeführt worden.

Die Patienten mit NPDR wurden zur Auswertung in 3 Gruppen eingeteilt:

- 1) Diabetiker ohne oder mit sehr milden Funduszeichen einer DR (Makula klinisch trocken): 8 Patienten
- 2) DR mit Makulaödem noch ohne Laserbehandlung: 5 Patienten und
- 3) DR und Makulaödem nach Laserbehandlung: 26 Patienten

Der logarithmisch gemessene Visus lag bei der ersten Gruppe zwischen 0,2 und 1,0 (Mittelwert 0,7  $\pm$  0,44), bei der zweiten Gruppe zwischen 0,13 und 0,63 (Mittelwert 0,34  $\pm$  0,26) und bei der dritten Gruppe zwischen 0,25 und 0,8 (Mittelwert 0,48  $\pm$  0,27). Das sphärische Äquivalent betrug bei der ersten Gruppe zwischen -0,75 und +3,25 Dpt (Mittelwert +0,58  $\pm$  1,54). Bei der zweiten Gruppe lag das sphärische Äquivalent zwischen -0,75 und 0 Dpt (Mittelwert -0,32  $\pm$  0,3). Bei der dritten Gruppe lag das sphärische Äquivalent zwischen -2,12 und +1,37 Dpt (Mittelwert -0,53  $\pm$  0,83). Die Linsentrübung unterschied sich nicht zwischen den Gruppen. Insgesamt 7 Patienten hatten eine Hinterkammerlinse erhalten. Von den 39 Patienten, waren bei 9 die RTA-Untersuchungen wegen schlechter Belichtung nicht verwertbar und wurden von der Analyse ausgeschlossen.

### **4.2.2. Werte der Netzhautdicke am hinteren Pol**

#### **4.2.2.1. mit dem RTA**

In den folgenden Tabellen (3-6) werden die RTA Meßwerte für den hinteren Pol bei Patienten mit Diabetes im Detail dargestellt:

RTA hinterer Pol	Statistische Auswertung	Mittlere Dicke fovealer Pol	Min. Dicke hinterer Pol	Min. Dicke periferer Pol	Asymmetrie superior zu inferior	Asymmetrie superior zu inferior	Dünne Areale hinterer Pol	Dünne Areale periferer Pol	Dünne Cluster	korrigierte Abweichung
	Mittelwert	232,8	130,3	139,2	-1,01	-0,73	0,8	1,01	0,2	33,62
	Standardabweichung	93,5	21,36	19,93	11,35	10,18	1,75	2,46	0,48	17,82
	Minimum	116	95	106	-23,71	-19,43	0	0	0	12,29
	Maximum	443	181	184	33,67	23,07	6,99	9,96	2	93,94
	2.5% Perzentile	116,7	95	106	-23,71	-19,43	0	0	0	12,29
	97.5% Perzentile	432,9	145,25	153,5	5,05	4,75	0,58	0,22	0	39,56

**Tabelle 3: RTA Messwerte für den hinteren Pol bei Diabetes - Gesamtgruppe**



RTA hinterer Pol	Statistische Auswertung in [micron]	Mittlere Dicke foveal	Min. Dicke hinterer Pol	Min. Dicke perifoveal	Asymmetrie superior zu inferior hinterer Pol	Asymmetrie superior zu inferior perifoveal	Dünne Areale hinterer Pol	Dünne Areale perifoveal	Dünne Cluster	korrigierte Abweichung
	Mittelwert	141,2	116,8	125,6	-1,75	0,28	0,22	0	0	22,14
	Standard Abweichung (+/-)	39,7	24,87	17,27	10,15	6,69	0,3	0	0	10,96
	Minimum	116	95	106	-18,3	-8,63	0	0	0	12,29
	Maximum	211	147	147	8	8,42	0,62	0	0	39,56
	2.5% Perzentile	116,1	95	106	-18,3	-8,63	0	0	0	12,29
	97.5% Perzentile	203,1	140	140	4,75	5,02	0,47	0	0	25,79

**Tabelle 4: RTA Meßwerte für den hinteren Pol bei Diabetes - Gruppe 1 keine/milde DR (ohne Makulopathie)**

RTA hinterer Pol	Statistische Auswertung in [micron]	Mittlere Dicke foveal	Min. Dicke hinterer Pol	Min. Dicke perifoveal	Asymmetrie superior zu inferior hinterer	Asymmetrie superior zu inferior perifove	Dünne Areale hinterer Pol	Dünne Areale perifoveal	Dünne Cluster	Korrigierte Abweichung
	Mittelwert	302	130	141,2	-2,17	0,31	1,4	1,81	0,4	51,62
	Standard Abweichung (+/-)	93,5	24,42	18,14	15,01	14,43	2,38	3,45	0,89	30,6
	Minimum	214	96	123	-23,71	-16,36	0	0	0	17,05
	Maximum	429	158	168	16,96	22,07	5,59	7,97	2	93,94
	2.5% Perzentile	216,2	96	123	-23,71	-16,36	0	0	0	17,05
	97.5% Perzentile	423,3	149	149	5,15	5,51	1,09	0,66	0	66,5

**Tabelle 5: RTA Meßwerte für den hinteren Pol bei Diabetes - Gruppe 2 mit Makulaödem ohne ALK**

<b>RTA hinterer Pol</b>	<b>Statistische Auswertung in [micron]</b>	<b>Mittlere Dicke foveal</b>	<b>Min. Dicke hinterer Pol</b>	<b>Min. Dicke perifoveal</b>	<b>Asymmetrie superior zu inferior</b>	<b>Asymmetrie superior zu inferior</b>	<b>Dünne Areale hinterer Pol</b>	<b>Dünne Areale perifoveal</b>	<b>Dünne Cluster</b>	<b>korrigierte Abweichung</b>
	Mittelwert	238,5	133,75	142,1	-0,54	-1,25	0,8	1,06	0,2	31,99
	Standard Abweichung (+/-)	87,6	19,5	20,38	11,26	10,2	1,81	2,52	0,41	11,81
	Minimum	126	107	111	-14,41	-19,43	0	0	0	17,64
	Maximum	443	181	184	33,67	23,07	6,99	9,96	1	55,48
	2.5% Perzentile	131,7	107	111	-14,41	-19,43	0	0	0	17,64
	97.5% Perzentile	417,8	143,75	156,25	2,03	2,67	0,32	0,28	0	38,24

**Tabelle 6: RTA Meßwerte für den hinteren Pol bei Diabetes - Gruppe 3 mit Makulaödem nach fALK**

OCT hinterer Pol	Statistische Auswertung g in [micron]	Feld 1	Feld 2	Feld 3	Feld 4	Feld 5	Feld 6	Feld 7	Feld 8	Feld 9	Gesamt-volumen
	Mittelwert	276,47	300,4	294,6	294,4	302,97	295,8	294,27	286,5	296,97	2,74
	Standard Abweichung (+/-)	99,89	72,23	75,88	71,6	78,37	59,12	69,42	57,96	62,53	0,58
	Minimum	158	193	167	167	178	206	129	167	156	1,69
	Maximum	513	523	501	510	503	532	493	518	459	4,69
	2.5% Perzentile	158	193	167	167	178	206	129	167	156	1,69
	97.5% Perzentile	373	333	350	327	352	317	325	302	304	3,06

**Tabelle 7 : OCT Meßwerte für den hinteren Pol bei Diabetes - Gesamtgruppe**

#### 4.2.2 mit dem OCT

Analog finden sich in den folgenden Tabellen (7-10) die OCT Meßwerte für den hinteren Pol bei Patienten mit Diabetes im Detail:

#### 4.2.2.2. mit dem OCT

Analog finden sich in den folgenden Tabellen (7-10) die OCT Meßwerte für den hinteren Pol bei Patienten mit Diabetes im Detail:

OCT hinterer Pol	Statistische Auswertung g in [micron]	Feld 1	Feld 2	Feld 3	Feld 4	Feld 5	Feld 6	Feld 7	Feld 8	Feld 9	Gesamt-volumen
	Mittelwert	205,12	266,62	257,25	263,12	261,25	267,62	270,87	266,12	263,37	2,43
	Standard Abweichung (+/-)	32,4	27,95	26,05	30,79	34,99	21,02	15,38	25,49	19,14	0,2
	Minimum	162	226	215	201	192	236	248	228	234	2,07
	Maximum	263	306	301	298	305	299	290	293	285	2,66
	2.5% Perzentile	162	226	215	201	192	236	248	228	234	2,07
	97.5% Perzentile	216	288	272	282	277	281	281	287	283	2,59

**Tabelle 8: OCT Meßwerte für den hinteren Pol bei Diabetes - Gruppe 1 keine/milde DR (ohne Makulopathie)**

OCT hinterer Pol	Statistische Auswertung in	Feld 1	Feld 2	Feld 3	Feld 4	Feld 5	Feld 6	Feld 7	Feld 8	Feld 9	Gesamt- volumen	
	Mittelwert	383,6	377,8	382,4	378,2	381,8	370,4	382	362,4	348,2	3,48	
	Standardabweichung	107,4	87,39	104,3	103,5	90,97	97,69	96,25	104,99	90,96	0,8	
	Minimum	250	294	270	279	293	278	281	275	269	2,64	
	Maximum	513	523	501	510	503	532	493	518	459	4,69	
	2.5% Perzentil	250	294	270	279	293	278	281	275	269	2,64	
	97.5% Perzentil	453	385	474	467	446	379	476	420	435	3,78	

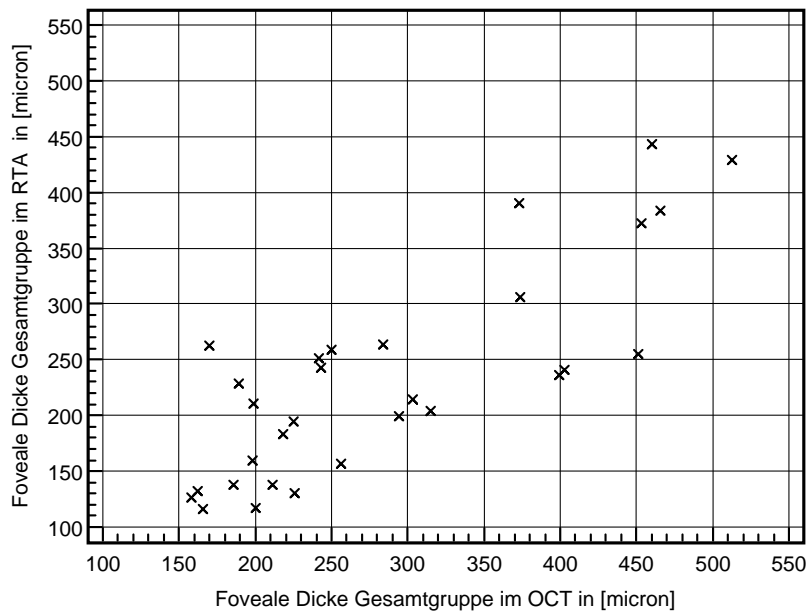
**Tabelle 9: Diabetische Retinopathie des hinterer Pols im OCT - Gruppe 2 mit diab. Makulaödem ohne ALK**


OCT hinterer Pol	Statistische Auswertung in [micron]	Feld 1	Feld 2	Feld 3	Feld 4	Feld 5	Feld 6	Feld 7	Feld 8	Feld 9	Gesamt-volume n
	Mittelwert	277,78	296,07	289,41	288,15	300,74	290,33	284,96	278,48	297,44	2,7
	Standard Abweichung (+/-)	95,56	70,13	69,58	64,24	76,64	48,06	63,25	43,19	60,34	0,51
	Minimum	158	193	167	167	178	206	129	167	156	1,69
	Maximum	466	478	464	456	453	398	405	366	428	3,68
	2.5% Perzentile	158	193	167	167	178	206	129	167	156	1,69
	97.5% Perzentile	359	325	331	318	352	315	325	306	337	3,04

**Tabelle 10: OCT Meßwerte für den hinteren Pol bei Diabetes - Gruppe 3 mit Makulaödem nach FALK**

#### 4.2.3. Zusammenhang der Meßwerte von RTA und OCT

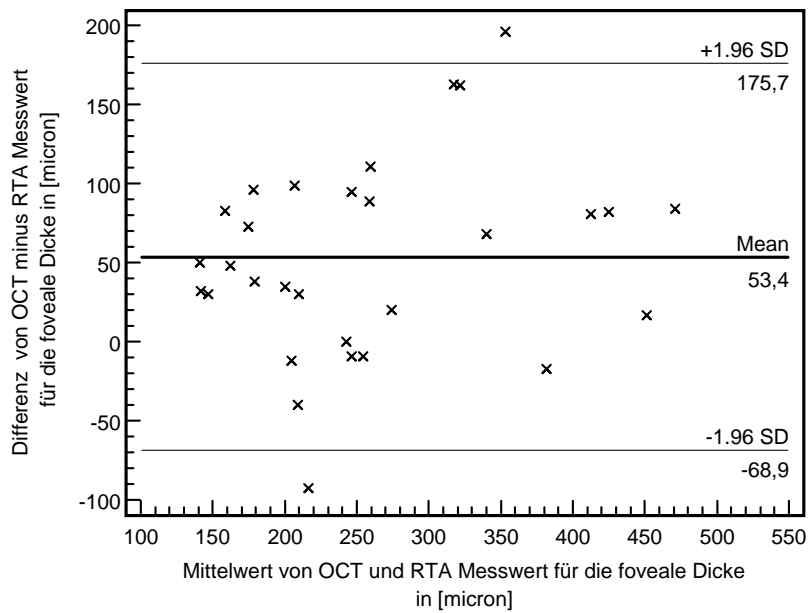
Bei unserer Arbeit zeigte sich eine gute Korrelation in der Gesamt- und den Subgruppen der zentralen fovealen Netzhautdicke im OCT mit der zentralen mit dem RTA gemessenen Dicke ( $r=0,82$ ,  $p<0,0001$ ). Darüber hinaus besteht eine gute Korrelation vom RTA zum gesamten Netzhautvolumen im OCT ( $r=0,67$ ;  $p<0,0001$ ), das wiederum mit der fovealen Dicke im OCT stark korreliert ist ( $r=0,90$ ;  $p<0,0001$ ). Der Zusammenhang ist in den beiden folgenden Grafiken (Abbildung 12 und 13) dargestellt.



**Abbildung 12: Vergleich der Zentralen Netzhautdicke der Gesamtgruppe Diabetiker im OCT und RTA**

Es besteht eine sehr gute Korrelation ( $r=0,82$ ,  $p<0,0001$ ).





**Abbildung 13: Altman-Bland Grafik zum Vergleich OCT und RTA Meßwerten**

Man sieht, dass die Meßwerte über den gesamten Bereich ähnlich gut korrelieren, jedoch die OCT-Meßwerte im Mittel um etwa 53 micron höher liegen als die des RTA ( $p < 0,0001$ ).

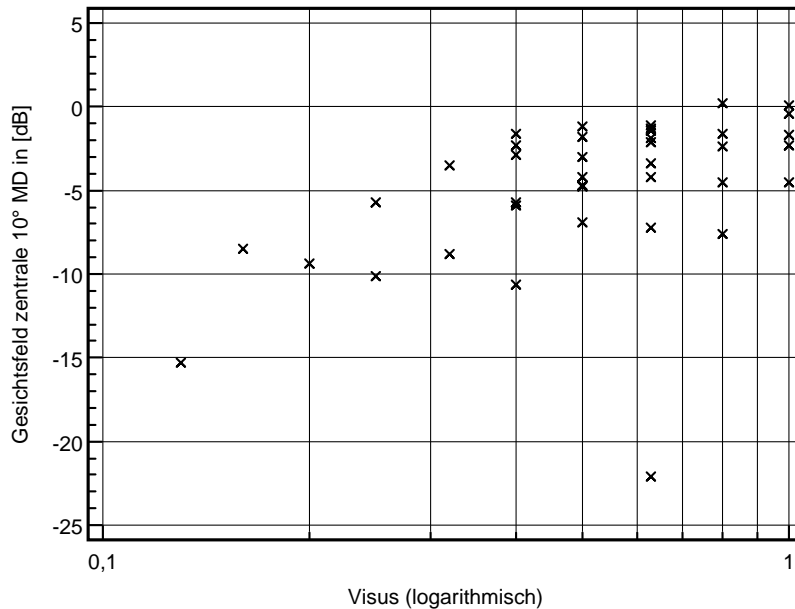
#### 4.2.4. Zusammenhang der Gesichtsfelddaten mit RTA und OCT

In der folgenden Tabelle 11 werden die statistischen Werte sowohl der Mean Deviation (MD) als auch der Pattern Standard Deviation (PSD) für alle Gruppen dargestellt. Im Vergleich (ANOVA) besteht kein signifikanter Unterschied für die MD ( $p = 0,395$ ) oder PSD ( $p = 0,163$ ). Insbesondere hat die Laserkoagulation keinen Einfluß auf die Meßwerte des zentralen 10-Grad Gesichtsfelds.

Diabetes	Auswertung	Gesichtsfeld MD [dB]	Gesichtsfeld PSD [dB]
Gesamt- Gruppe	Mittelwert	-4.78	3.27
	Standardabweichung	4.43	2.56
	.	-22.1	1.2
	Min	0.2	12.2
	Max	-22.1	1.2
	2.5% Perzentile	-1.95	4.42
	97.5% Perzentile		
Gruppe I keine/milde DR ohne Makulopathie	Mittelwert	-2.92	1.75
	Standardabweichung	2.51	0.39
	.	-8.5	1.3
	Min	-0.4	2.4
	Max	-8.5	1.3
	2.5% Perzentile	-1.6	1.98
	97.5% Perzentile		
Gruppe II NPDR mit Makulaödem  ohne ALK	Mittelwert	-5.96	3.32
	Standardabweichung	6.56	2.73
	.	-15.3	1.2
	Min	0.2	7.2
	Max	-15.3	1.2
	2.5% Perzentile	-1.1	5.2
	97.5% Perzentile		
Gruppe III NPDR mit Makulaödem  nach fALK	Mittelwert	-5.12	3.73
	Standardabweichung	4.44	2.79
	.	-22.1	1.3
	Min	0.1	12.2
	Max	-22.1	1.3
	2.5% Perzentile	-2	4.65
	97.5% Perzentile		

**Tabelle 11:** Gesichtsfelddaten (zentrale 10 Grad) der Gesamt- und Subgruppen mit Diabetes

Es besteht aber in der Gesamt- wie in den Einzelgruppen ein Zusammenhang zwischen Visus und Gesichtsfeld MD( $r=0,50$   $p=0,001$ ), der im folgenden (Abbildung 14) dargestellt wird. Für die PSD hingegen besteht kein derartiger Zusammenhang ( $r=-0,2784$   $P=0,0862$ ).



**Abbildung 14:** Zusammenhang zwischen zentralem 10° Gesichtsfeld und Visus

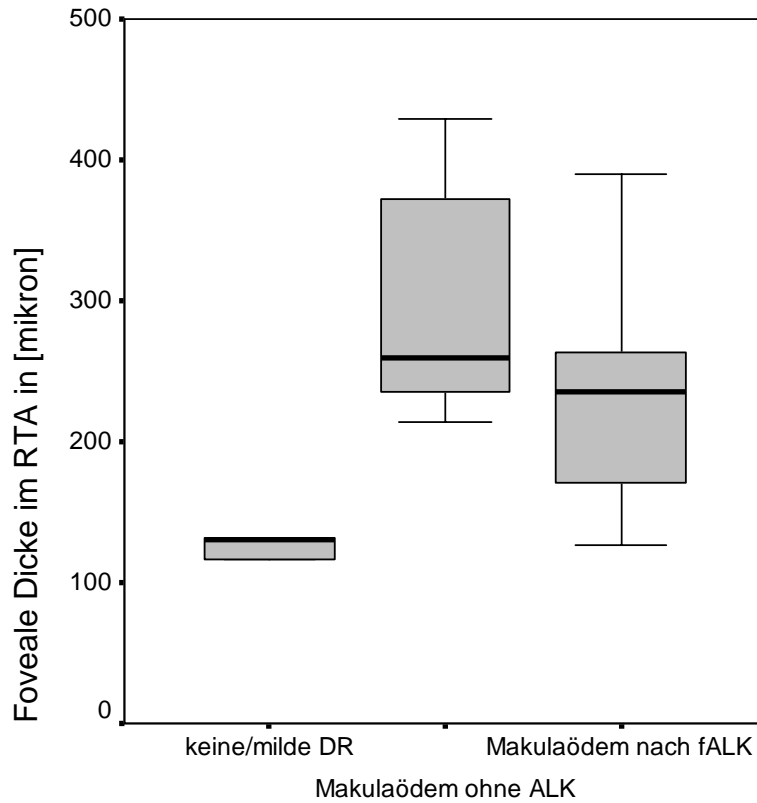
Die Visuswerte sind logarithmisch aufgetragen. Es besteht in der Gesamtgruppe ein positiver Zusammenhang zwischen zentralem Gesichtsfeld (MD) und Sehschärfe: je weniger Gesichtsfelddefekt desto besser der Visus ( $r=0,50$   $p=0,001$ ).

#### 4.2.5. Zusammenhang von Funktion und Netzhautdicke im RTA

In dieser Arbeit wurde erstmalig die Korrelation zwischen der zentralen Netzhautdicke und dem zentralen Gesichtsfeld bei Diabetikern untersucht. Da zwischen dem RTA und OCT eine sehr hohe Korrelation besteht werden im Folgenden nur die Werte des RTA angegeben.

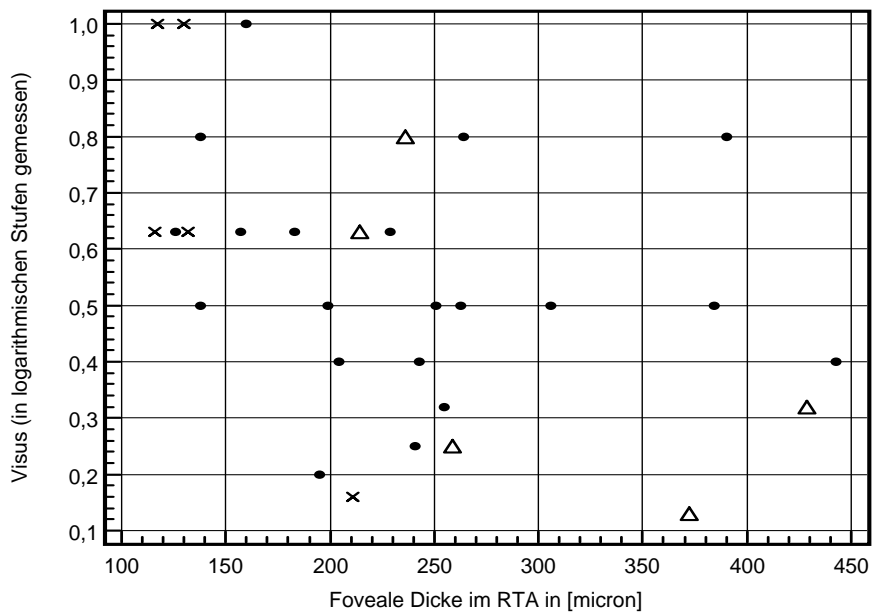
Zunächst gilt es festzustellen, dass sich die Gruppe 1 der Patienten ohne diabetische Retinopathie signifikant von den anderen beiden Gruppen

unterscheidet ( $p=0,008$ ). Die Gruppe 2 mit Retinopathie und ohne zentrale Laserkoagulation weist eine höhere Netzhautdicke als die der Patienten nach Laserkoagulation, auch wenn der Unterschied wegen der ungleichen Fallzahlen nicht signifikant ist ( $p=0,22$ ). (Abbildung 15)



**Abbildung 15: Netzhautdickenwerte in den verschiedenen Gruppen**

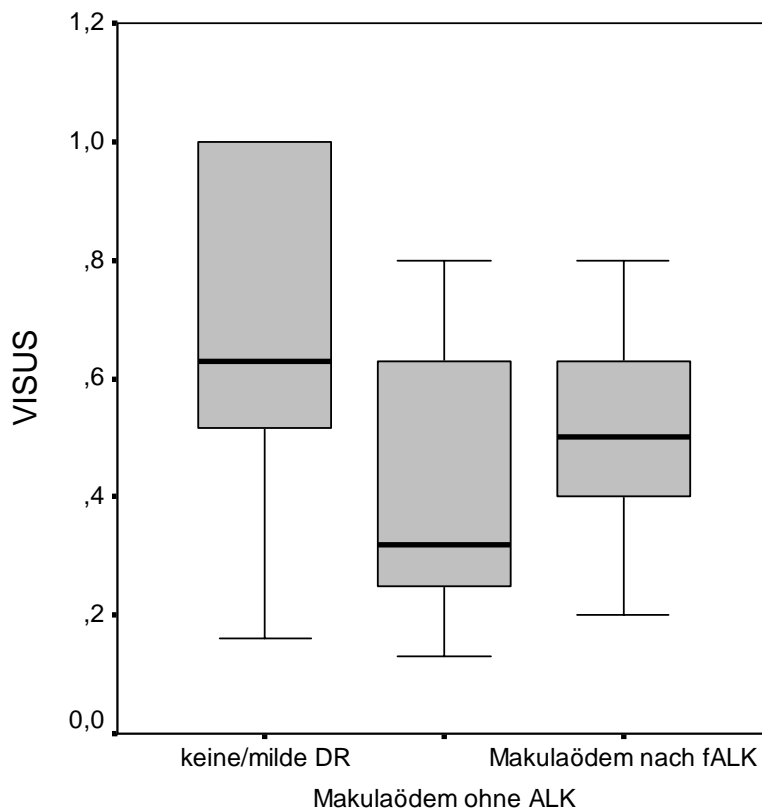
Die zentrale Netzhautdicke hat eine besondere Bedeutung, da –falls keine sonstigen Veränderungen wie beispielsweise Ischämie, Atrophie oder Blutungen vorliegen- von dieser die Sehschärfe wesentlich abhängt. Dieser Zusammenhang zeigt sich auch in dieser Arbeit an der Korrelation zwischen Visus und Netzhautdicke ( $r=-0,42$ ;  $p=0,02$ ), die nicht von der Gruppe ALK/nicht ALK abhängt. (Abbildung 16)



**Abbildung 16: Zusammenhang zwischen fovealer Netzhautdicke im RTA und Visus**

Bezeichnungen: „X“ Gruppe 1: keine/milde DR; „Δ“ Gruppe 2: Makulaödem ohne ALK; „●“ Gruppe 3: Makulaödem nach fALK

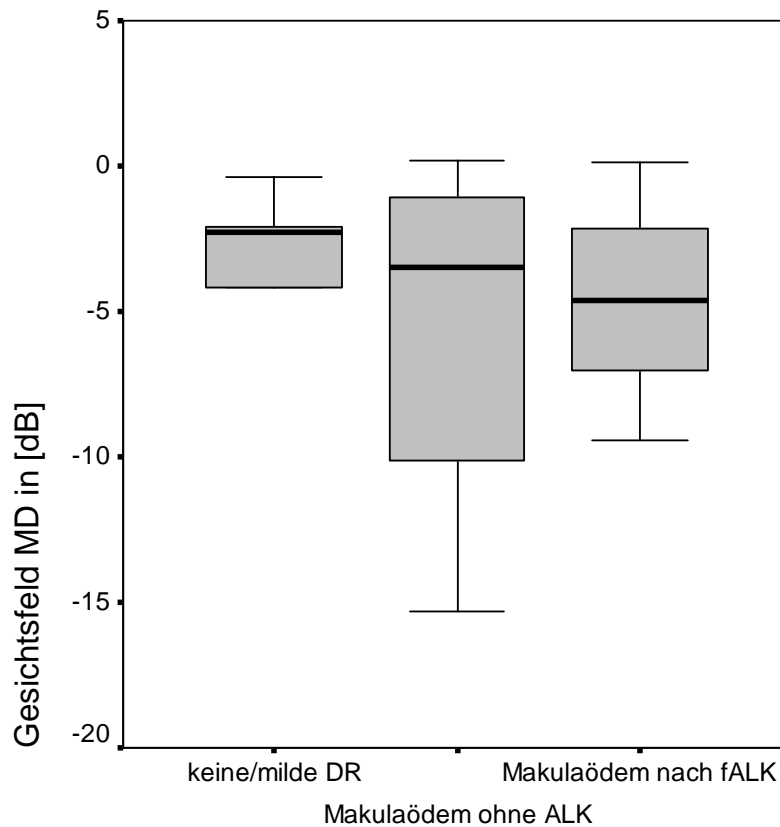
Entsprechend findet sich bei der Sehschärfe zwischen den verschiedenen Gruppen eine vergleichbare Situation wie bei den Netzhautdicken: Gruppe 1 hat eine höheren mittleren Visus als die beiden anderen Gruppen, die sich nicht signifikant voneinander unterscheiden ( $p=0,24$ ). Dabei ist der Unterschied der Gruppe 1 zu den anderen aufgrund der geringen Fallzahl nicht signifikant ( $p=0,16$ ). (Abbildung 17)



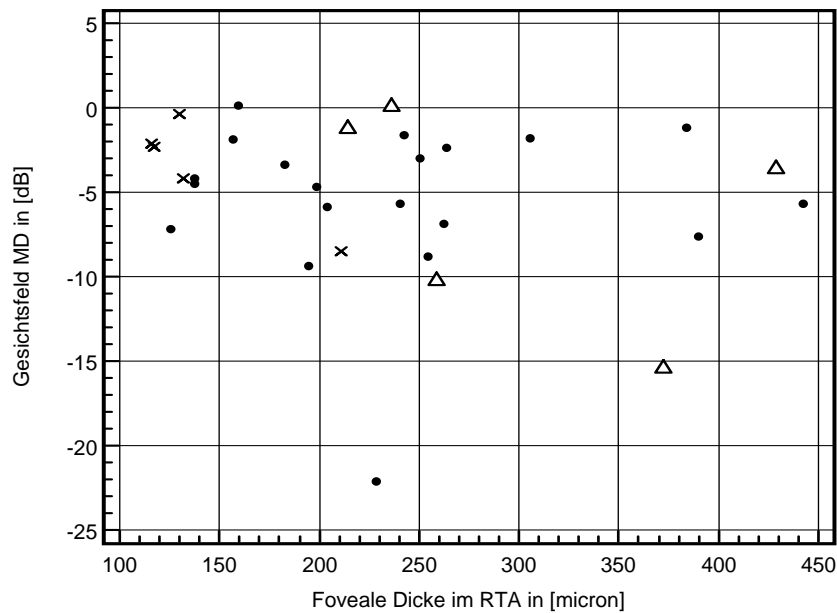
**Abbildung 17: Visus in den Gruppen im Vergleich**

Der Visus der Gruppe ohne diabetische Retinopathie (Gruppe 1) liegt im Vergleich zur Gruppe mit Retinopathie aber ohne Laserkoagulation (Gruppe 2) und der Gruppe nach Laserbehandlung (Gruppe 3) höher. Der Unterschied ist aber nicht signifikant. ( $p=0,16$ )

Die Mean Deviation (MD) im zentralen Gesichtsfeld unterscheidet sich zwischen den Gruppen nicht ( $p=0,395$  in ANOVA). (Abbildung 18)



**Abbildung 18: Mean deviation (MD) im GF in den verschiedenen Gruppen**



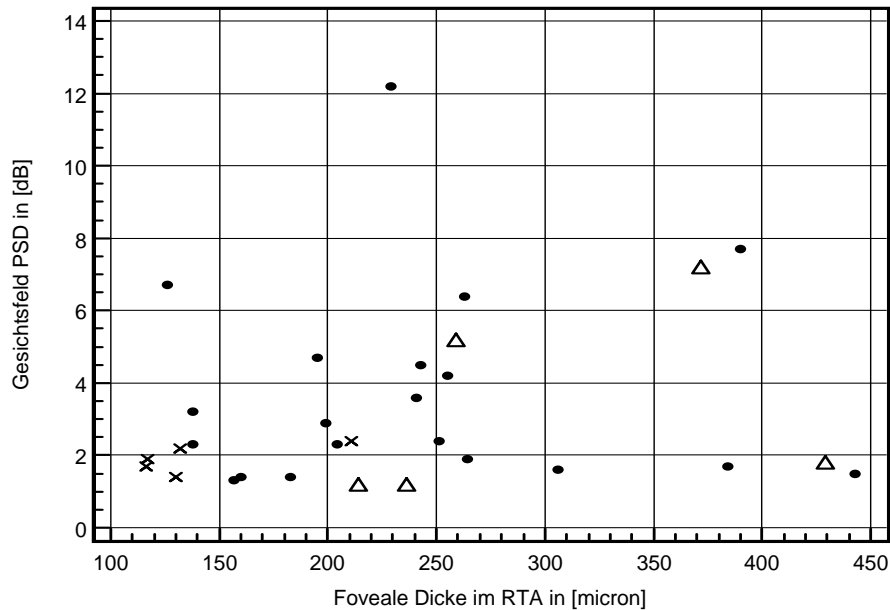
**Abbildung 19: Zusammenhang zwischen MD im Gesichtsfeld und Netzhautdicke im RTA**

Bezeichnungen: „X“ Gruppe 1: keine/milde DR; „Δ“ Gruppe 2: Makulaödem ohne ALK; „●“ Gruppe 3: Makulaödem nach fALK

Es besteht insgesamt keine signifikante Korrelation zwischen den Gesichtsfelddefekten und der Netzhautdicke im RTA ( $r=-0,196$ ;  $p=0,299$ ), jedoch ein Trend zu höheren MD bei großer Netzhautdicke. Bei Patienten der Gruppen 1 und 2 ohne Laserkoagulation ergibt sich eine sehr gute Korrelation von  $r=-0,50$ ;  $p=0,14$ , während die Patienten der Gruppe 3 keinerlei Korrelation zeigen ( $r=-0,003$ ;  $p=0,99$ ). (Abbildung 19)



Bei der PSD besteht für keine der Subgruppen ein signifikanter Zusammenhang zur Netzhautdicke (Korrelation  $r=0,16$ ;  $p=0,40$  und in ANOVA  $p=0,163$ ). (Abbildung 20)



**Abbildung 20: Zusammenhang zwischen PSD im Gesichtsfeld und Netzhautdicke im RTA**

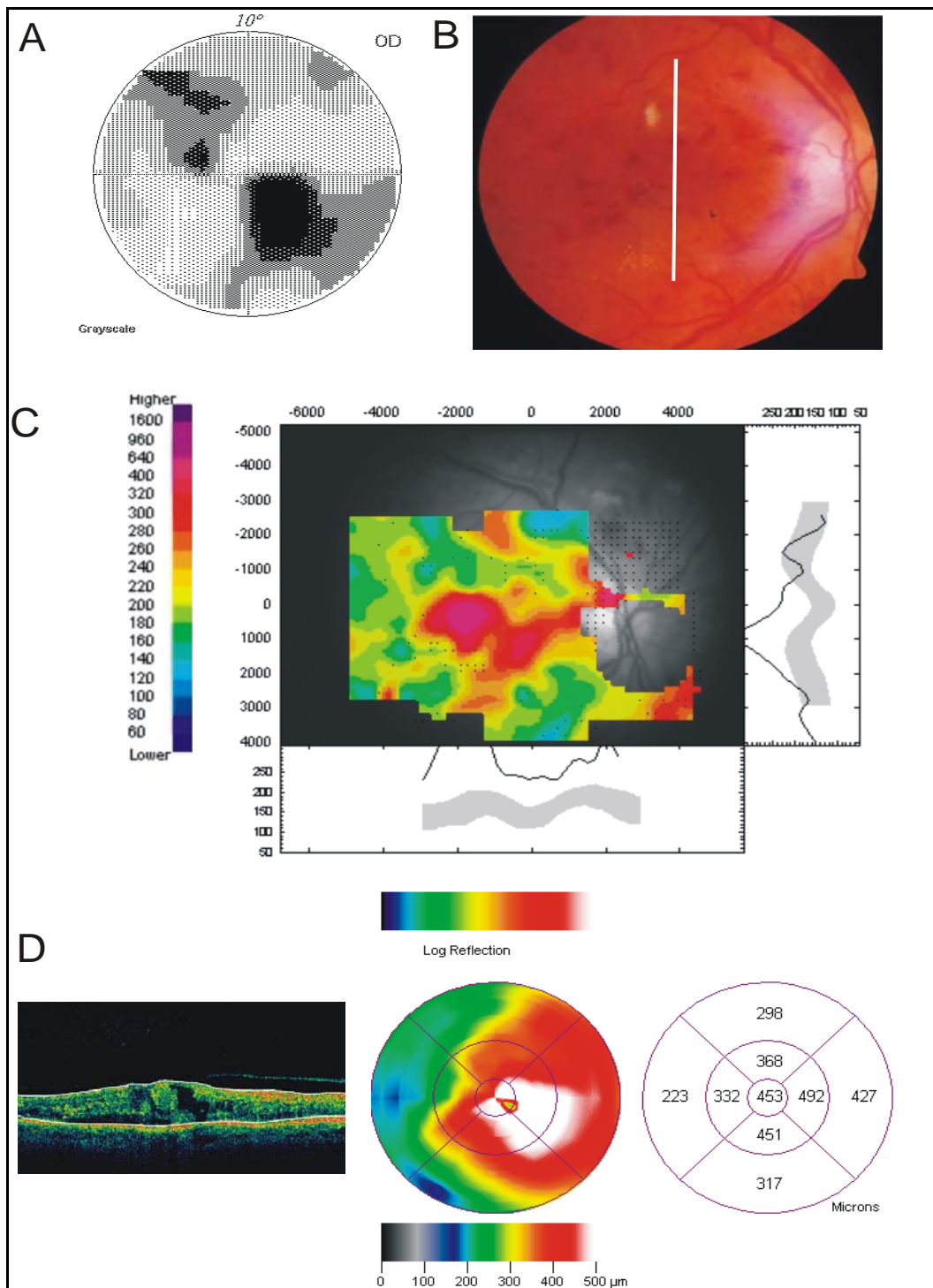
Bezeichnungen: „X“ Gruppe 1: keine/milde DR; „Δ“ Gruppe 2: Makulaödem ohne ALK; „•“ Gruppe 3: Makulaödem nach fALK

Es besteht kein signifikanter Zusammenhang.

#### 4.2.6. Klinische Beispiele

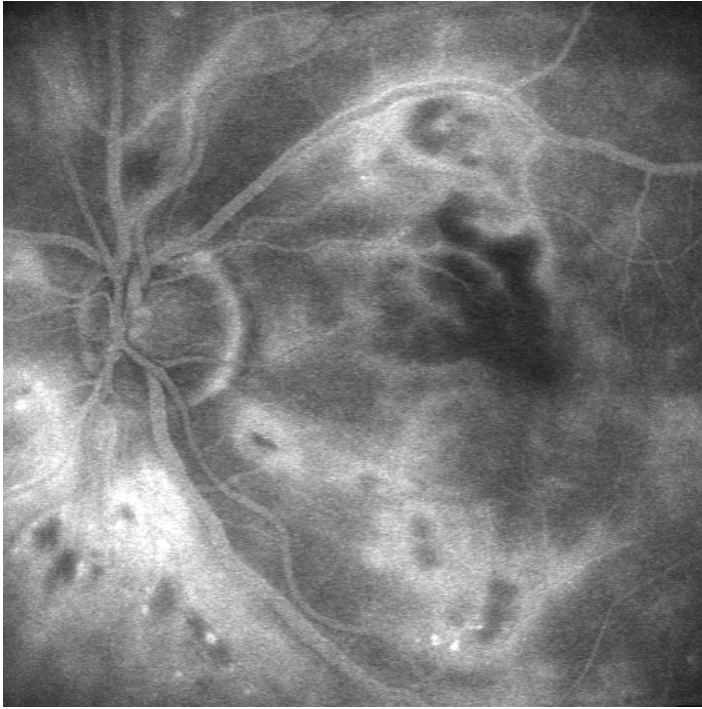
An zwei Fallbeispielen sollen die Zusammenhänge nochmals praktisch verdeutlicht werden.

Im ersten Beispiel (Abbildung 21) ist das Fundusfoto (B) sowie das 10-2 SITA Program des Perimeters (A) zu sehen. Es besteht eine gute Korrelation des Gesichtsfelddefekts mit der Netzhautdicke im RTA (C). Im Fundusbild ist das Ödem, besonders nasal unterhalb und zentral der Fovea mit intraretinalen Fleckblutungen und Cotton-Wool Herden zu beobachten (A). Genau zu diesen Arealen entsprechend sind auch im GF deutliche lokalisierte Ausfälle zu sehen (B). Im OCT finden sich prinzipiell gleichartige Werte (D). Die Lokalisation des OCT-Scans ist im Fundusbild (B) als Linie eingezeichnet.



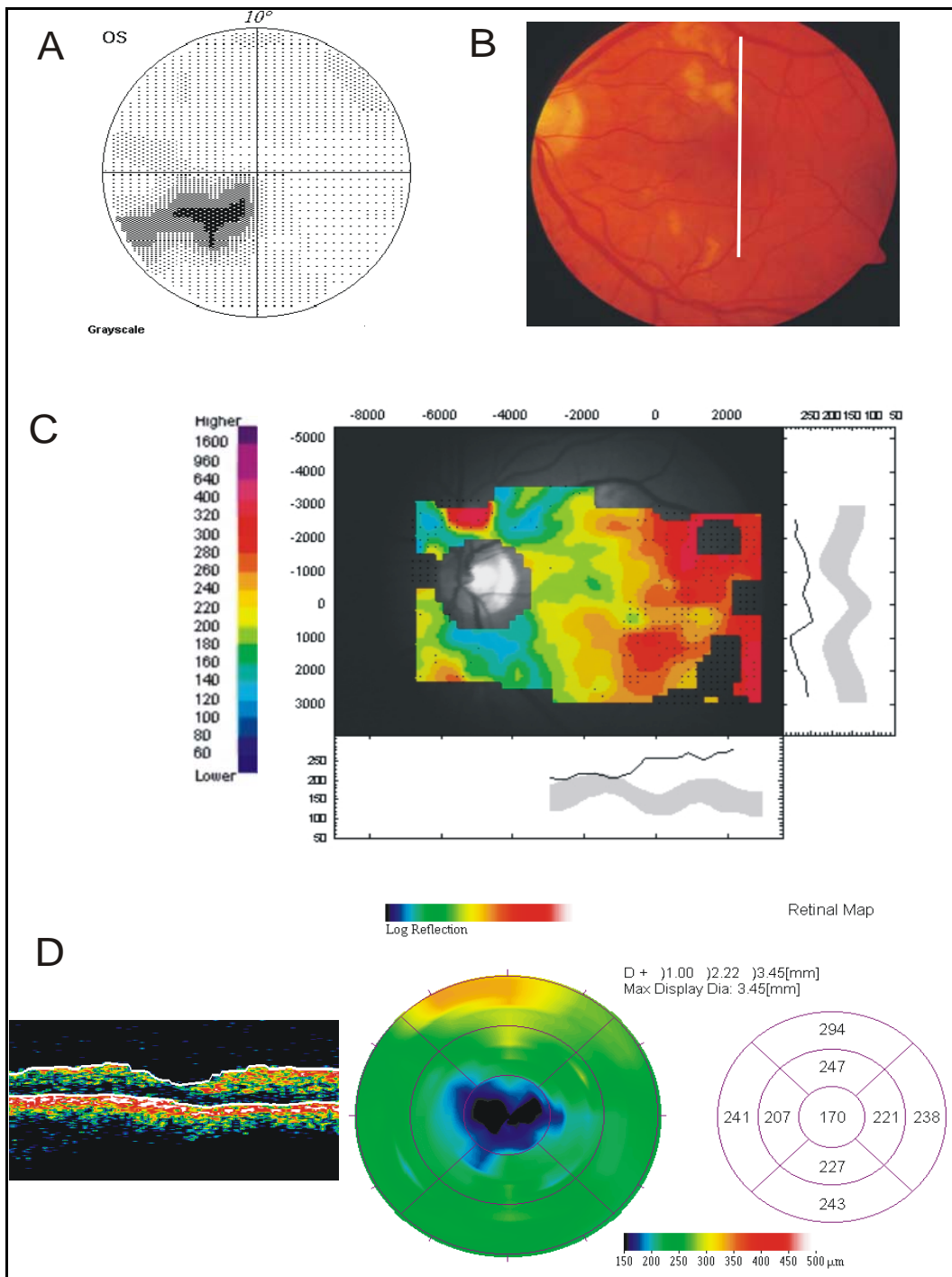
**Abbildung 21: Fallbeispiel einer guten Korrelation zwischen Gesichtsfeld und Netzhautdicke**

Im folgenden Beispiel (Abbildungen 22-23) hingegen besteht eine zentrale Ischämie. Entsprechend ergibt sich kein topischer Zusammenhang zwischen der Netzhautdicke und den Gesichtsfeldausfällen. Diese sind durch die Ischämie erklärt und in der Bildgebung eher dünn.



**Abbildung 22: Umschriebene Ischämie der Makula in der Fluoreszeinangiographie**

Die Bezeichnung der folgenden Abbildung ist identisch zum vorherigen Fallbeispiel und wird deshalb nicht wiederholt.



**Abbildung 23: Fallbeispiel einer fehlenden Korrelation zwischen Gesichtsfeld und Netzhautdicke bei Ischämie**

## 5. Diskussion

### 5.1. Normalprobanden

Die diabetische Retinopathie und das Glaukom zählen beide zu den führenden Ursachen der Erblindung in der westlichen Welt (Lee et al., 2003). Eine frühzeitige Diagnostik und Therapie der mit diesen Erkrankungen assoziierten Veränderungen sind deshalb von besonderer Bedeutung. Dazu sind valide Normwerte erforderlich. In dieser Arbeit wurden deshalb zunächst ein großes, gut definiertes Normkollektiv untersucht.

Dabei fand sich in dem eingesetzten Glaukom-Programm des RTA eine minimale Dicke des hinteren Augenpols von  $117 \pm 19$  Mikron und eine minimale perifoveale Dicke von  $131 \pm 23$  Mikron. Yang and Du (1999, 2000) hatten an einem ähnlich großem Kollektiv von 116 Augen von 77 Patienten eine mittlere insgesamt Netzhautdicke von  $172 \pm 26$  Mikron gefunden. Dabei bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Altersgruppen, es ergab sich eine typische hufeisenförmige Form der Netzhautdicke und eine um 12% größere Dicke nasal zu temporal der Fovea. Auch in unserer Untersuchung zeigte sich bei den Normalprobanden eine typische U-förmige Verteilung, jedoch niedrigere Werte da die minimalen Dicken und nicht die mittleren Dicken analysiert wurden. Es besteht ein guter Zusammenhang zur Topographie der Ganglienzell- und retinalen Nervenfaserschicht der menschlichen Retina, für die aus histologischen Arbeiten ein Unterschied von etwa 17% bekannt ist (Dimmer, 1906). In anderen histologischen Arbeiten ergaben sich eine mittlere foveale Dicke von 182 Mikron (Oshima et al., 1999), 185 Mikron bei einer minimalen Dicke von 150 Mikron (Shahidi et al., 1990) und  $178 \pm 44$  Mikron bei einer minimalen Dicke von 100 Mikron (Landau et al., 1997). Vergleicht man diese Werte mit den aus der Histologie bekannten Werten, so ergibt sich unter Berücksichtigung der Fehler wie Schrumpfung durch Gewebefixation und die Präparation eine gute Übereinstimmung. So haben Fine und Yanoff (1979) 200 Mikron für die Fovea ermittelt, andere Arbeitsgruppen geben niedrigere Dickenwerte an. So fand bereits 1906 Dimmer (1906) Werte von 75 bis 120 Mikron, Hogan et al., (1971) 130 Mikron und Straatsma et al., (1969) 100 Mikron. In vivo wurde von Emi et al. (1983) 112 Mikron mittels Ultraschall-Biometrie gemessen, was sehr gut mit der in unserer Studie ermittelten minimalen Netzhautdicke von 117 Mikron korreliert.

In Asrani et al. (1999) fanden ebenfalls mit dem RTA eine mittlere retinale Dicke von  $230 \pm 17$  Mikron über den gesamten hinteren Pol bei 29 Probanden einer Altersgruppe ähnlich wie unserer Arbeit von >40 Jahren. Die mittlere foveale Dicke in dieser Arbeit lag bei 167 Mikron. Zeimer et al. (1989b) veröffentlichten mit dem selben Instrument eine mittlere retinale Dicke von 335 Mikron, jedoch eine minimale Dicke von 80 Mikron für die Fovea. Gerade diese geringe minimale Dicke ist sehr gut mit unserer Messung von  $117 \pm 19$  Mikron an einem großen Patientenkollektiv vereinbar und deckt sich mit der mittleren fovealen Dicke von  $108 \pm 19$

mikron einer Arbeit von Konno et al.. (2001).

Die Optische Kohärenz Tomographie (OCT) ist eine auf einem komplett anderen physikalischen Messprinzip basierende Methode zur Untersuchung der Netzhaut-Struktur und Dicke. Aus Vergleichen mit Hochpräzisions-Messlücken ist bekannt, dass diese Methode prinzipiell richtige Meßwerte zu liefern vermag (Muscat et al.. 2002a). Verschiedene Arbeitsgruppen haben mit dem OCT Normdaten für die Makula untersucht. So fanden Hee (1995)  $230 \pm 15$  mikron, Koozekanani et al., (2000)  $273.5 \pm 17$  mikron und Muscat et al.. (2002b)  $271 \pm 16$  mikron für die mittlere retinale Dicke im Bereich der Makula. In der Arbeit von Muscat (2002b) wurden dabei auch Werte für die foveale Depression selbst ermittelt, wobei sich mittlere Werte von  $178 \pm 18 \mu\text{m}$  ergaben. Diese Messung mit dem OCT lag jedoch nicht genau in der fovealen Depression sondern knapp daneben. Für die Fovea selbst haben Hee et al., (1998)  $174 \pm 18$  mikron, Ling et al.. (2000)  $146 \pm 9$  mikron und Göbel et al.. (2002)  $153 \pm 15$  mikron ermittelt. Auch mit dem OCT läßt sich die U- bzw. hufeisenförmige Struktur der Netzhautdicke messen: bei Ling et al., (2000) war die Dicke 750 mikron von der Netzhautmitte entfernt  $253 \pm 14$  mikron mit einer signifikanten Differenz zwischen nasaler und temporaler Netzhaut. Auch Göbel et al.. (2002) fand eine Differenz von  $249 \pm 19$  mikron temporal zu  $268 \pm 20$  mikron nasal parafovealer Netzhautdicke. Das bestätigt die Messungen des RTA und ist mit der Histologie gut vereinbar. Entsprechend finden sowohl Neubauer et al., (2001) als auch Konno et al.. (2001) eine Korrelation zwischen der fovealen Dickenmessungen mittels RTA und OCT.

Mit dem aktuellen, verbesserten optischen Kopf und Software des RTA ist nun seit 2001 auch eine Messung des Sehnervenkopfes möglich. Hierzu existieren noch wenig Daten. Deshalb wurde in unserer Studie besonderer Wert auf die Normwerte des Sehnervenkopfes gelegt, da hiermit ein einfaches und schnelles Verfahren alternativ zu den bestehenden Untersuchungen zur Verfügung steht. Bislang wird hierfür vor allem der konfokale Scanning Laser Tomograph (HRT) eingesetzt. Vergleicht man dessen Normwerte (Saruhan et al.. 1998) so fällt besonders die höhere Papillengröße beim RTA auf. Dies ist insofern auf den ersten Blick verwunderlich, als es sich dabei um eine vom Benutzer anhand des Fundusbilds definierte Größe handelt. Klarer wird dieser Unterschied wenn man sich verdeutlicht, dass der RTA hierzu eine reine Fundusfotographie liefert, während beim HRT auf einem falschfarbenkodiertem Fundusreflexbild die Benutzerdefinition vorgenommen wird. Entsprechend ist ein gewisser Unterschied bei den absoluten Maßzahlen zwischen dem HRT und allen photographischen Verfahren nachvollziehbar. Dieser Unterschied, dass die Werte des HRT in der Regel unter den photographisch bestimmten liegen, ist seit längerem bekannt (Azuara-Blanco et al., 1999).

Entsprechend finden sich auch im Vergleich zu anderen Normwertstudien zum HRT bei den absoluten Maßzahlen wie beispielsweise Papillenfläche oder Exkavationsvolumen mit dem RTA durchgängige höhere Werte als im HRT (Jonas et al.. 2000, Mardin et al., 1999, Kamal et al., 2000). Hingegen zeigen die relativen Maßzahlen eine gute Übereinstimmung, so beispielsweise beim Cup to Disk Verhältnis  $0,21 \pm 0,12 \text{ mm}^2$  im HRT (Wollstein et al., 1998) und  $0,29 \pm 0,17 \text{ mm}^2$  im RTA



unserer Studie. Auch abgeleitete Größen wie die Maßzahl der Papillenform zeigen eine gute Übereinstimmung:  $-0,19 \pm 0,07$  (Wollstein et al., 1998),  $-0,19 \pm 0,08$  (Mardin et al., 1999) und  $-0,17 \pm 0,07$  im RTA in unserer Studie. Gleiches gilt für die Höhenvariation der Konturlinie:  $0,37 \pm 0,08$  (Wollstein et al., 1998) versus  $0,33 \pm 0,09$  im RTA und den Querschnitt der Nervenfaserschicht  $1,17 \pm 0,29$  (Wollstein et al., 1998) versus  $1,18 \pm 0,44$  im RTA in unserer Studie.

In einem direkten Vergleich zwischen RTA und HRT haben Itai et al. (2003) bei normalen Augen ebenfalls signifikant höhere Werte bei den absoluten Maßzahlen des RTA festgestellt. Das deckt sich mit den oben beschriebenen Unterschieden. Neubauer et al. (2003c) zeigte ebenfalls für die absoluten Werte von Papillenfläche, Exkavationsfläche und Exkavationsvolumen einen signifikanten Unterschied im direkten Vergleich zwischen beiden Geräten. Dieser erklärt sich durch die unterschiedliche Definition der Konturlinie anhand von echtem Foto beim RTA versus Pseudofoto beim HRT. Für die klinische Anwendung bedeutet das, dass Folge-Untersuchungen mit dem selben Gerät erfolgen sollen und unterschiedliche Normwerte anzuwenden sind.

Vergleicht man nun die Maßzahlen des funktionellen Tests Gesichtsfeld mit den morphologischen Ergebnissen des RTA, so würde man in einem ophthalmologisch komplett normalen Kollektiv eigentlich keine Zusammenhänge erwarten. Es zeigten sich in dieser Arbeit jedoch einige signifikante Korrelationen, die neue Einblicke in den Zusammenhang zwischen der in-vivo Morphologie des Auges und dessen Funktion erlauben. So ergab sich für den Sehnervenkopf ein signifikanter Zusammenhang der Höhenvariation der Konturlinie des RTA mit dem mittleren Gesichtsfelddefekt (MD) der Normalprobanden. Das könnte darauf hindeuten, dass dieser Parameter, der die Irregularität der Optikusoberfläche beschreibt, unter Umständen besonders sensitiv Veränderungen erfasst.

Von besonderer Bedeutung sind jedoch die Zusammenhänge mit den Daten der Netzhautdickenmessung. So ergab sich eine signifikante Korrelation der Refraktion des Auges mit den Papillenwerten: Fläche des Randsaums, Volumen des Randsaums und der mittleren Nervenfaserschichtdicke sowie auch der fovealen Dicke. Dieser Zusammenhang besagt, dass je stärker hyperop ein Auge ist, desto kleiner ist die Fläche des Randsaums der Papille, desto geringer ist auch dessen Volumen und dünner ist die Nervenfaserschicht und die zentrale Fovea. Das könnte erklären, weshalb bei hyperopen Augen eine höhere Gefährdung für Glaukom besteht.

Wie erwartet ergab sich in dem untersuchten Normalkollektiv sich für den Augeninnendruck kein Zusammenhang mit irgendwelchen Maßzahlen der klinisch normalen Papille. Das selbe gilt für die Maßzahlen der Netzhaut mit einer Ausnahme: nämlich mit der Asymmetrie superior zu inferior des hinteren Pols. Das ist insofern bemerkenswert, als die Ganglienzellen und Nervenfaserschicht fast das 30-35% der parafovealen Netzhautdicke ausmachen (Van Buren, 1963). Zusätzlich kommt es mit zunehmenden Alter nur zu einem relativ geringem Verlust von etwa 16% vom zweiten bis zum sechsten Lebensjahrzehnt (Gao and Hollyfield, 1992). Deshalb wurden diese Netzhautparameter bereits seit langem von Zeimer et

al. (1998) zur Glaukomdiagnostik vorgeschlagen. Unsere Ergebnisse bestätigen dieses Konzept.

## **5.2. Diabetisches Makulaödem**

Beim diabetischen Makulaödem kommt es zu einer Verdickung der Netzhautmitte, die entsprechend zu einer Visusbeeinträchtigung führt. Neben der Sehschärfe kann die Beeinträchtigung im zentralen Gesichtsfeld als funktionellem Test nachgewiesen werden. Bislang liegen jedoch keine gesicherten Erkenntnisse darüber vor, inwieweit eine absolute Netzhautverdickung mit der Funktionsbeeinträchtigung im Gesichtsfeld korreliert. Insbesondere vor dem Hintergrund einer möglichen Lasertherapie, die zu einer Reduktion der Dicke führen kann, aber auch selbst Narben erzeugt, ist diese Fragestellung bedeutsam. Erst in den letzten Jahren wurde eine Untersuchung dieser Frage mit den Messmöglichkeiten des RTA und OCTs möglich. Deshalb wurde in einem zweiten Schritt in dieser Studie der mögliche Zusammenhang zwischen der Netzhautdicke und dem zentralen Gesichtsfeld bei Patienten mit diabetischem Makulaödem untersucht.

Das OCT und RTA ermöglichen eine exakte Bestimmung auch subklinischer retinaler Verdickungen beim Diabetiker, auch vor dem Auftreten des klinisch signifikanten Makulaödems (CSME) und auch ohne eine klinisch erkennbare Retinopathie (Hee et al., 1998). Mit der üblichen klinischen Beurteilung mittels Spaltlampenbiomikroskopie kann erst eine Dickenveränderung ab dem 1,5 bis zweifachen der normalen Netzhautdicke sicher erkannt werden (Shahidi et al., 1991). Mit dem OCT hingegen sind deutlich geringere Verdickungen darstellbar. So konnten Sanchez-Tocino et al. (2002) eine mittlere foveale Dicke bei Patienten mit CSME von  $371 \pm 180$  Mikron ermitteln. Diese Werte unterschieden sich statistisch signifikant sowohl von den Werten der fovealen Dicke bei der Normalgruppe ( $145 \pm 16$  Mikron) als auch von allen anderen diabetischen Subgruppen (156 bis 170 Mikron). Besondere Bedeutung besitzt das Ergebnis, dass auch die Gruppe klinisch unauffälliger Diabetiker sich signifikant von dem Normalkollektiv unterschied. Die foveale Dicke korrelierte deutlich mit dem best-korrigierten Visus. Ähnliche Werte fanden andere Arbeitsgruppen wie Hee et al. (1998) und Göbel et al. (2002) bei normalen und diabetischen Augen, bei denen sich ebenfalls die Normalgruppe und Diabetesgruppe unterschieden. Massin et al. (2002) und Schaudig et al. (2000) beschrieben ebenfalls bei Diabetikern bereits ohne klinisches Makulaödem (CSME) eine signifikante Erhöhung der retinalen zentralen Netzhautdicke im Vergleich zu normalen Augen. Auch in unserer Arbeit unterschied sich die Diabetes-Gruppe in der mittleren foveale Dicke von  $276 \pm 100$  Mikron im OCT deutlich von den aus der Literatur bekannten Normkollektiven (Sanchez-Tocino et al., 2002).

Der RTA bietet ein alternatives Messverfahren zur Netzhautdickenmessung mit dem OCT, wobei die Stärke in der schnellen Messung von nur 0,2 sec pro Bild (Weinberger et al., 1998), leichten Durchführung mit hoher intra- und intersession Reproduzierbarkeit (Oshima et al., 1999) und vor allem guten Netzhautkartendarstellung liegt. Mit dem RTA haben Weinberger et al. (1998)



bei CSME eine mittlere foveale Dicke von  $427 \pm 175$  Mikron und eine zentrale Makuladicke von  $566 \pm 202$  Mikron ermittelt. Diese Werte liegen signifikant über denen normaler Augen ( $178 \pm 44$  Mikron) als auch über denen von Augen mit abgetrockneter Makula nach Grid-Laserkoagulation ( $315 \pm 71$  Mikron). Oshima et al. (1999) fanden recht ähnliche Werte mit dem RTA, nämlich zentral bei CSME  $564 \pm 168$  Mikron, bei fehlendem CSME aber diabetischer Retinopathie  $283 \pm 116$  Mikron. Ähnliches fand Yasukawa et al. (1998). In unserer Studie ergab sich mit dem RTA für die mittlere zentrale Netzhautdicke in der Gruppe ohne diabetische Retinopathie  $141 \pm 40$  Mikron, die sich signifikant von den Gruppen mit diabetischer Retinopathie ( $302 \pm 94$  Mikron ohne Lasertherapie und  $239 \pm 88$  Mikron nach Lasertherapie) unterschieden. Es bestand darüber hinaus eine gute Korrelation von Sehschärfe und zentraler Netzhautdicke.

Die Meßwerte des RTA korrelieren sowohl in der Gesamt- als auch in den Subgruppen mit denen des OCT. Die gemessenen Dickenwerte des OCT liegen jedoch tendentiell höher als die des RTA. Dieser Unterschied mag echte Mess-Unterschiede darstellen, kann jedoch auch auf die unterschiedliche Lokalisation der Messpunkte zurückzuführen sein. So ist es gerade bei Patienten mit diabetischer Retinopathie mit dem OCT schwierig, genau die Makulamitte zu vermessen, während mit dem RTA eine automatische Lokalisation und Kartierung anhand des Fundusbildes vorgenommen wird. So konnte Pires et al., (2002) bei 28 Augen mit keiner oder milder DR eine höhere Sensitivität zur Entdeckung von lokalisierten Netzhautverdickungen mit dem RTA (24 von 28 Augen) als mit dem OCT (3 von 28 Augen) beobachten.

Darüber hinaus besteht eine gute Korrelation von Visus und den Gesichtsfeld-Parametern. Es zeigte sich jedoch keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Netzhautdicke und den Gesichtsfeldparametern, jedoch ein Trend dass größere Gesichtsfelddefekte mit höheren Netzhautdicken assoziiert waren. Die mittleren Defekte im Gesichtsfeld zeigten keinen Unterschied zwischen der gelaserten und nicht gelaserten Gruppe - trotz der unterschiedlichen Netzhautdicke. Diese Ergebnisse zusammen lassen spekulieren daß die Zunahme der Gesichtsfelddefekte während der Progression der Erkrankung durch die retinale Verdickung und das Ödem erklärt ist. Es finden sich jedoch einige Ausreißer von dieser Beziehung. Untersucht man diese Punkte im Detail, so finden sich Besonderheiten wie eine größere Fleckblutung, eine ischämische Makulopathie oder bei einer Patientin eine runde, umschriebene degenerative PE-Atrophie, die für die Gesichtsfeld-Ausfälle verantwortlich sind. Schliesst man all diese Faktoren aus, so ergibt sich ein sehr schlüssiger Zusammenhang zwischen Gesichtsfeld-Defekten und Netzhautverdickung. Dabei besteht sogar eine topographische Beziehung wie im Fallbeispiel dieser Arbeit dargestellt.

Die Frage ob eine Lasertherapie selbst zu Gesichtsfelddefekten führt wurde bereits von Okuyama et al. (1998) untersucht und war deshalb nicht primäres Ziel unserer Arbeit. Okuyama et al. fanden eine Korrelation zwischen dem zentralen Gesichtsfeldschaden und der Zahl der Lasersitzungen und dem

Ausmaß einer ischämischen Makulopathie. Dabei scheint aber nicht die Laserung selbst sondern die Netzhautverdickung für den Gesichtsfeldverlust verantwortlich zu sein. Hingegen ist bekannt, dass es bei einer peripheren panretinalen Argonlaserkoagulation zu einem subklinischen Makulaödem kommt, das mit dem RTA nachweisbar ist (Tsujikawa et al., 1999). In unserer Arbeit fand sich sowohl wie oben gezeigt im RTA, als auch im OCT in der gelaserten Gruppe eine niedrigere Netzhautdicke ( $278 \pm 96$  Mikron) als in der nicht gelaserten Gruppe ( $384 \pm 107$  Mikron). Das deckt sich mit den Ergebnissen von Shahidi et al. (1991), dass durch eine zentrale Laserbehandlung eine Visusverbesserung und Reduktion der Netzhautdicke zu erreichen ist.

Während die Dickenwerte in unserer Arbeit vergleichbare Ergebnisse liefern, zeigte sich in unserer Arbeit dass die zentralen Gesichtsfeldwerte sich nicht unterscheiden. So hatte die gelaserte Gruppe einen mittleren Defekt MD von  $-5,96 \pm 6,58$  dB und die nicht gelaserte Gruppe  $-5,12 \pm 4,44$  dB. Das wirft die Frage auf, ob es durch die langdauernde Netzhautverdickung zu weiteren strukturellen Veränderungen kommt, die einen irreversiblen GF-Schaden bedingen. Klinisch würde das bedeuten, dass eine Lasertherapie bei langdauernden Veränderungen nur wenig Verbesserung verspricht. Umgekehrt muss man sich fragen, ob nicht die Indikation zu einer zentralen Lasertherapie oder anderen Therapiemaßnahmen früher als bislang üblich ansetzen muss. Die neuen Bildgebungsverfahren wie RTA oder OCT erlauben es schließlich auch sehr kleine retinale Verdickungen darzustellen. Damit könnten irreversible Gesichtsfeldschäden verhindert werden (Neubauer et al, 2003a). Dies ist umso bedeutsamer, als andere indirekte Zeichen wie Mikroaneurysmata, Hämorrhagien, harte und weiche Exsudate bei nicht-proliferativer Retinopathie nicht gut mit der Netzhautverdickung korrelieren (Nishiwaki et al, 2002).

## 6. Zusammenfassung

Die diabetische Retinopathie und das Glaukom zählen zu den wichtigsten Erblindungsursachen in der westlichen Welt. Deshalb wurden in den letzten Jahren neue bildgebende Verfahren zur möglichst frühen Diagnostik beider Erkrankungen entwickelt. Eines dieser Verfahren ist der Retinal Thickness Analyzer (RTA), der sowohl detaillierten Karten der Netzhautdicke am hinteren Pol als auch eine Topographie des Sehnervenkopfes, der Papille liefert. Damit ist prinzipiell eine Früherkennung sowohl diabetischer als auch glaukomatöser Veränderungen möglich. Ziel dieser Arbeit war es deshalb zunächst, hierfür eine valide Normdatenbank zu schaffen.

In einem ersten Schritt erfolgte eine Messung mit dem RTA an einem Normkollektiv sowohl des hinteren Pols als auch der Papille. Insgesamt wurden 106 Augen von 106 Probanden gemäß des Studienprotokolls rekrutiert. Nach klinischer Untersuchung und Gesichtsfelduntersuchung zum Ausschluss von Pathologien erfolgte die Vermessung mit dem RTA. Insgesamt 74 Probanden erfüllten die Einschlusskriterien und wurden weiter ausgewertet. Neben dem Normdatensatz zeigten sich dabei einige interessante Zusammenhänge. So besteht beispielsweise eine Korrelation zwischen der Papillenrandsaumfläche und der zentralen fovealen Netzhautdicke. Außerdem zeigte sich, dass je stärker hyperop ein Auge ist, desto kleiner ist die Fläche des Randsaums der Papille, desto geringer ist auch dessen Volumen und desto dünner ist die Nervenfaserschicht. Das kann die erhöhte Glaukomgefährdung hyperoper Augen erklären und bestätigt das Konzept, nicht nur die Papille sondern auch die Netzhautdicke zur Glaukomdiagnostik zu verwenden. Besonders interessant ist vor diesem Hintergrund, dass der Augeninnendruck bei normalen Augen nur mit der Asymmetrie der Netzhautdicke korrelierte, nicht hingegen mit Maßzahlen der Papille.

Im zweiten Schritt wurden als praktischer Anwendung 39 Augen von 39 Diabetikern rekrutiert. Es wurden drei Subgruppen gebildet: keine klinische Retinopathie, Makulaödem ohne Lasertherapie, und Makulaödem nach Lasertherapie. Zusätzlich zum RTA erfolgte eine Untersuchung des zentralen Gesichtsfeldes und eine Messung mit der optischen Kohärenztomographie (OCT), einem anderen Verfahren zur Bestimmung der Netzhautdicke. Es zeigte sich gute Korrelation der Meßwerte des RTA mit dem OCT. Die Gesichtsfelddefekte korrelierten mit der Sehschärfe, nicht jedoch mit der gemessenen Netzhautdicke. Darüber hinaus unterschieden sich trotz positiven Effekts einer Lasertherapie auf die Netzhautdicke die Gesichtsfelddaten dieser Gruppen nicht voneinander. Das legt die Hypothese nahe, dass hier irreversible Schäden vorliegen, die eine funktionelle Besserung verhindern, obwohl die reine Sehschärfe tendentiell durch Lasertherapie anstieg. Zugleich wirft das die Frage auf, ob nicht der optimale Zeitpunkt einer solchen Therapie früher als bisher praktiziert liegt. Zu diesem Punkt sind weitere Studien an hohen Fallzahlen nötig.

Insgesamt kann aus den Normdaten abgeleitet werden, dass für eine Frühdiagnostik bei Glaukom Veränderungen der Netzhautdicke einen vielversprechenden Ansatz bieten. Dass Veränderungen hier auftreten, wenn Papille und Gesichtsfeld normal sind, konnte in dieser Arbeit erstmals gezeigt

werden.

Aus dem Zusammenhang von Netzhautdicke und Gesichtsfeld bei diabetischem Makulaödem lässt sich ableiten, dass die Netzhautdicke prinzipiell als zentraler Parameter zur Verlaufskontrolle geeignet ist. Wenn zusätzliche Faktoren wie Ischämie ausgeschlossen werden, so kann mittels der neuen quantitativen bildgebenden Verfahren die Diagnosestellung und Therapiekontrolle gegenüber der rein klinischen Untersuchung verbessert werden.

## 7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Das Optische Interferometer .....	9
Abbildung 2: Vergleich von Histologie und OCT einer normalen Fovea.....	11
Abbildung 3: Standardisiertes Untersuchungsprotokoll für Normalprobanden .....	15
Abbildung 4: Standardisiertes Untersuchungsprotokoll für Diabetiker.....	20
Abbildung 5 : Typischer Ausdruck des RTA Befundes für den hinteren Augenpol .....	25
Abbildung 6: Typischer Ausdruck des RTA Befundes für die Papille.....	28
Abbildung 7: Zusammenhang der Fläche des Randsaums zu der perifovealen minimalen Dicke im RTA .....	30
Abbildung 8: Zusammenhang zwischen der Refraktion und der Fläche des Randsaums .....	31
Abbildung 9: Zusammenhang zwischen Augeninnendruck und der Asymmetrie superior zu inferior des hinteren Pols .....	32
Abbildung 10: Zusammenhang zwischen dem MD im Gesichtsfeld und der RTA Höhenvariation der Konturlinie.....	33
Abbildung 11: Zusammenhang zwischen der PSD im Gesichtsfeld und der korrigierten Abweichung am hinteren Pol im RTA.....	34
Abbildung 12: Vergleich der Zentralen Netzhautdicke der Gesamtgruppe Diabetiker im OCT und RTA.....	44
Abbildung 13: Altman-Bland Grafik zum Vergleich OCT und RTA Meßwerten .....	45
Abbildung 14: Zusammenhang zwischen zentralem 10° Gesichtsfeld und Visus .....	47
Abbildung 15: Netzhautdickenwerte in den verschiedenen Gruppen.....	48
Abbildung 16: Zusammenhang zwischen fovealer Netzhautdicke im RTA und Visus .....	49

Abbildung 17: Visus in den Gruppen im Vergleich.....	50
Abbildung 18: Mean deviation (MD) im GF in den verschiedenen Gruppen .....	51
Abbildung 19: Zusammenhang zwischen MD im Gesichtsfeld und Netzhautdicke im RTA .....	52
Abbildung 20: Zusammenhang zwischen PSD im Gesichtsfeld und Netzhautdicke im RTA .....	53
Abbildung 21: Fallbeispiel einer guten Korrelation zwischen Gesichtsfeld und Netzhautdicke .....	54
Abbildung 22: Umschriebene Ischämie der Makula in der Fluoreszeinangiographie .....	55
Abbildung 23: Fallbeispiel einer fehlenden Korrelation zwischen Gesichtsfeld und Netzhautdicke bei Ischämie.....	56

## 8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Normwerte des hinteren Pols im RTA .....	26
Tabelle 2: Normwerte der Papille im RTA .....	29
Tabelle 3: RTA Meßwerte für den hinteren Pol bei Diabetes - Gesamtgruppe .....	36
Tabelle 4: RTA Meßwerte für den hinteren Pol bei Diabetes - Gruppe 1 keine/milde DR (ohne Makulopathie) .....	37
Tabelle 5: RTA Meßwerte für den hinteren Pol bei Diabetes - Gruppe 2 mit Makulaödem ohne ALK .....	38
Tabelle 6: RTA Meßwerte für den hinteren Pol bei Diabetes - Gruppe 3 mit Makulaödem nach fALK .....	39
Tabelle 7: OCT Meßwerte für den hinteren Pol bei Diabetes - Gesamtgruppe .....	40
Tabelle 8: OCT Meßwerte für den hinteren Pol bei Diabetes - Gruppe 1 keine/milde DR (ohne Makulopathie) .....	41
Tabelle 9: OCT Meßwerte für den hinteren Pol bei Diabetes - Gruppe 2 mit Makulaödem ohne ALK .....	42
Tabelle 10: OCT Meßwerte für den hinteren Pol bei Diabetes - Gruppe 3 mit Makulaödem nach fALK .....	43
Tabelle 11: Gesichtsfelddaten (zentrale 10 Grad) der Gesamt- und Subgruppen mit Diabete .....	46

## 9. Literaturverzeichnis

- Asrani, S., Challa P., Herndon L., Lee P., Stinnett S., & Allingham, RR (2003).** *Correlation among Retinal Thickness, Optic Disc, and Visual Field in Glaucoma Patients and Suspects: A Pilot Study.* *J Glaucoma* 12:119-128.
- Asrani, S., Zeimer R, Goldberg MF, Zou S. (1997).** *Application of rapid scanning retinal thickness analysis in retinal diseases.* *Ophthalmology* 104(7):1145-51.
- Asrani, S., Zou S., d'Anna S., Vitale S., Zeimer R. (1999).** *Noninvasive mapping of the normal retinal thickness at the posterior pole.* *Ophthalmology* 106:269-273.
- Azuara-Blanco, A., Spaeth G.L., Nicholl J., Lanzl I.M., Augsburger J.J. (1999).** *Comparison between laser scanning tomography and computerised image analysis of the optic disc.* *Br J Ophthalmol* 83:295-298.
- Balazsi, A.G., Drance S.M., Schulzer M., Douglas G.R. (1984)** *Neuroretinal rim area in suspected glaucoma and early chronic open-angle glaucoma. Correlation with parameters of visual function.* *Arch Ophthalmol* 102 (7): 1011-4.
- Bengtsson, B. and Heijl A. (1998).** *SITA Fast, a new rapid perimetric threshold test: description of methods and evaluation in patients with manifest and suspect glaucoma.* *Acta Ophthalmol Scand* 786:431-437.
- Bengtsson, B., Olsson J., Heijl A., Rootzen H. (1997).** *A new generation of algorithms for computerized threshold perimetry, SITA.* *Acta Ophthalmol Scand* 75(4):368-75.
- Brown. J.C., Kylstra J.A., Mah M.L. (2000).** *Entoptic perimetry screening for central diabetic scotomas and macular edema.* *Ophthalmology* 107(4):755-9.
- Caprioli, J., Miller J.M., and Sears M. (1987).** *Quantitative evaluation of the optic nerve head in patients with unilateral visual field loss from primary open-angle glaucoma.* *Ophthalmology* 94(11):1484-7.
- Chew, E.Y., Klein M.L., Murphy R.P. (1995).** *for the Early Treatment Diabetic retinopathy study Research Group. Effects of aspirin on vitreous/preretinal hemorrhage in patients with diabetes mellitus.* *Arch Ophthalmol* 113:52-5.



- Curcio**, C.A. and K.A. Allen, (1990). *Topography of ganglion cells in human retina*. J Comp Neurol 300(1): 5-25.
- Dasbach**, E.J., Fryback D.G., Newcomb P.A., et al. (1991). *Cost effectiveness of strategies for detecting diabetic retinopathy*. Med care 29:20-39.
- Davis**, M.D., Fisher M.R., Gangnon R.E., et al, (1998). *For the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss. EDTRS Report #18*. Invest Ophthalmol Vis Sci 39:232-52.
- Dimmer**, F. (1906). *Die Macula lutea der menschlichen Netzhaut und die durch sie bedingten entoptischen Erscheinungen*. Albrecht von Graefes Arch Ophthalmol 65:486-544.
- Emi** K, Kobayashi Y., Chujo S., Fujioka C., Yokoyama M. (1983) *The biometry of each thickness of the human retina, choroid and sclera by using ultrasound and Fourier analysis-at the foveola*. Nippon Ganka Gakkai Zasshi 87:74-78.
- Fercher**, A.F., Hitzenberger L., Juchem M. (1991). *Measurement of intraocular optical distances using partially coherent laser light*. J Med Opt 38:1327-1333.
- Fercher**, A.F., Mengedocht K., Werner W. (1988). *Eye length measurement by interferometry with partially coherent light*. Opt Lett 13:1867-1869.
- Ferris**, F.L., (1993). *How effective are treatments for diabetic retinopathy?* JAMA 269:1290-1.
- Fine**, S. and Yanoff M. (1979). *Ocular histology*. 2<sup>nd</sup> ed. Hagerstown, MD: Harper & Row: 70-117.
- Gandorfer**, A, Messmer E.M., Ulbig M.W. et al. (2000). *Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane*. Retina 20: 126-33.
- Gao**, H. and Hollyfield J.G. (1992). *Aging of the human retina. Differential loss of neurons and retinal pigment epithelial cells*. Invest Ophthalmol Vis Sci 33:1-17.
- Garcia-Valenzuela**, E., Mori M., Edward D.P., Shahidi M. (2000). *Thickness of the peripapillary retina in healthy subjects with different degrees of ametropia*. Ophthalmology 107(7):1321-7.

- Göbel, W., Kretzchmar-Gross T.** (2002). *Retinal thickness in diabetic retinopathy: a study using optical coherence tomography (OCT)*. *Retina* 22(6):759-67.
- Greenstein, V.C., Holopigian K., Hood D.C., Seiple W., Carr R.E.** (2000). *The nature and extent of retinal dysfunction associated with diabetic macular edema*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41(11):3643-54.
- Hamilton, A.M.P., Ulbig M.W., Polkinghorne P.,** (1996). *Management of Diabetic retinopathy*. BMJ Publishing Group, London, U.K.:268-269.
- Harris, M.I. and Robins D.C.,** (1994). *Prevalence of adult onset IDDM in the US population*. *Diabetes Care* 17:1337-40.
- Hee, M.R.** (1995). *Optical coherence tomography of the human retina*. *Arch Ophthalmol* 113:325-32.
- Hee, M.R., Puliafito C.A., Duker J.S., Reichel E. et al.** (1998). *Topography of diabetic macular edema with the optical coherence tomography*. *Ophthalmology* 105(2):360-70.
- Hitzenberger, C.K.** (1991). *Optical measurement of axial eye length by laser Doppler interferometry*. *Invest Ophthalmol Vi Sci* 32:616-24.
- Ho, T, Smiddy W.E., Flynn H.W.Jr.** (1992). *Vitrectomy in the management of diabetic eye disease*. *Surv Ophthalmol* 37: 190-202.
- Hogan, H, Alvarado J.A., Weddell J.E.,** (1971). *Histology of the Human Eye: An Atlas and Textbook*. In, WB Saunders, Philadelphia, 492.
- Huang, D., Swanson E.A., Lin C.P., et al.** (1991a). *Optical coherence tomography*. *Science* 254:1178-1181.
- Huang, D., Wang J., Lin C.P., et al.,** (1991b). *Micron-resolution ranging of cornea anterior chamber by optical reflectometry*. *Las Surg Med* 11:419-425.
- Itai, N., Tanito M., Chihara E.** (2003). *Comparison of optic disc topography measured by Retinal Thickness Analyzer with measurement by Heidelberg Retina Tomograph II*. *Jpn J Ophthalmol* 47(2):214-20.
- Izatt, J.A., Hee M.R., Swanson E.A. et al** (1994). *Micron-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography*. *Arch ophthalmol* 112:1584-9.

**Javitt, J.C., Aiello L.P., Bassi L.J., et al. (1991).** *Detecting and treating retinopathy in patients with type I diabetes mellitus. Savings associated with improved implementation of current guidelines.* Ophthalmology 98:1565-74.

**Javitt, J.C., Aiello L.P., Bassi L.J., et al. (1996).** *Cost effectiveness of detecting and treating diabetic retinopathy.* Ann Intern Med 124:164-9.

**Javitt, J.C., Canner J.K., Sommer A. (1989).** *Cost effectiveness of current approaches to the control of retinopathy in type I diabetics.* Ophthalmology 96:255-64.

**Jonas, J.B., Bergua A., Schmitz-Valchenberg P., Papastathopoulos K.I., Budde W.M. (2000).** *Ranking of optic disc variables for detection of glaucomatous optic nerve damage.* Invest Ophthalmol Vis Sci 41(7):1764-73.

**Kamal, D.S., Garway-Heath D.F., Hitchings R.A., Fitzke, F.W. (2000).** *Use of Heidelberg retina tomograph images to identify changes at the optic disc in ocular hypertensive patients at risk of developing glaucoma.* Br J Ophthalmol 84(9):993-8.

**Kerrigan-Baumrind, L.A., Quigley H.A., Pease M.E. et al, (2000).** *Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons.* Invest Ophthalmol Vis Sci 41(3):741-8.

**Kiryu, J., Ogura Y., Shahidi M., Mori M.T., Blair N.P., Zeimer R. (1993).** *Enhanced visualization of vitreoretinal interface by laser biomicroscopy.* Ophthalmology 100(7): 1040-3.

**Klein, R., Klein B.E.K., Moss S.E. (1984a).** *Visual Impairment in diabetes.* Ophthalmology 91:1-9.

**Klein, R., Klein B.E.K., Moss S.E., et al. (1984b).** *The Winsconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 or more years.* Arch Ophthalmol 102:527-32.

**Klein, R., Klein B.E.K., Moss S.E., et al. (1984c).** *The Winsconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years.* Arch Ophthalmol 102:520-6.

**Klein, R., Klein B.E.K., Moss S.E., et al. (1989).** *The Winsconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IX: Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years.* Arch Ophthalmol 107:237-43.

**Klein, R., Klein B.E.K., Moss S.E., et al. (1988).** *Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy.* JAMA, 260:2864-71.

**Konno, S., Akiba J., Yoshida A. (2001).** *Retinal thickness measurements with optical coherence tomography and the scanning retinal thickness analyzer.* Retina 21(1):57-61.

**Koozekanani, D., Roberts C., Katz S.E., Herderick E.E. (2000).** *Intersession repeatability of macular thickness measurements with the Humphrey 2000 OCT.* Invest Ophthalmol Vis Sci 41:1486-1491.

**Lachenmayr und Vivelli (1992).** *Perimetrie.* Thieme Verlag; Stuttgart.

**Landau, D., Schneidman E.M., Jacobovitz T., Rozenman Y. (1997).** *Quantitative in vivo retinal thickness measurements in healthy subjects.* Ophthalmology 104(4):639-42.

**Lee PP, Feldman Z.W., Ostermann J., Brown D.S., Sloan F.A. (2003).** *Longitudinal prevalence of major eye diseases.* Arch Ophthalmol 121(9):1303-10.

**Ling, Y., Lin X., Zheng X. (2000).** *Quantitative measurement of macular thickness in normal subjects by optical coherence tomography.* Yan Ke Xue Bao 16(2):87-90.

**Mardin, C.Y., Hom F.K., Jonas J.B., Budde W.M. (1999).** *Preperimetric glaucoma diagnosis by confocal scanning laser tomography of the optic disc.* Br J Ophthalmol 83(3):299-304.

**Massin, P., Erginay A., Haouchine B., Mehidi A.B., Paques M., Gaudric A. (2002).** *Retinal thickness in healthy and diabetic subjects measured using optical coherence tomography mapping software.* Eur J ophthalmol 12(2):102-8.

**Murphy, R.P. and Egbert, P.R., (1979).** *Regression of iris neovascularization following panretinal photocoagulation.* Arch Ophthalmol 97:700-2.

**Muscat, S., McKay N., Parks S., Kemp E., Keating D. (2002a)** *Repeatability and reproducibility of corneal thickness measurements by optical coherence tomography.* Invest Ophthalmol Vis Sci 43(6):1791-5.

**Muscat, S., Parks S., Kemp E., Keating D. (2002b).** *Repeatability and reproducibility of macular thickness measurements with the Humphrey OCT system.* Invest Ophthalmol Vis Sci 43:490-495.

**Neubauer, A.S., Welge-Lüssen U.C., Thiel M.J., Alge C., et al. (2003a).** *Tele-screening for diabetic retinopathy with the retinal thickness analyzer.* Diabetes Care. Oct 26(10):2890-7.

**Neubauer, A.S. (2003b)** in Kampik/Grehn: *Augenärztliche Diagnostik. - Der Retinal Thickness Analyzer.* Heidelberg, New York: Springer.

**Neubauer, A.S., M.Thiel, U.C. Welge-Luessen, A.Kampik. (2003c).** *Comparison of the Retinal Thickness Analyzer (RTA) and the Heidelberg Retina Tomograph (HRT) for Optic Disc Imaging.* Poster ARVO No 3385.

**Neubauer, A.S., Priglinger S., Thiel M.J., Bechmann M., Ulbig M.W. (2001).** *Comparison of foveal thickness measured with the retinal thickness analyzer and optical coherence tomography.* Retina 21(6):596-601.

**Nishiwaki, H., Shahidi M., Vitale S., et al. (2002).** *Relation between Retinal Thickening and Clinically Visible Fundus Pathologies in Mild Nonproliferative Diabetic Retinopathy.* Ophthalmic Surg Lasers 33(2):127-34.

**Ogura, Y., Shahidi M., Mori M.T., Blair N.P., Zeimer R. (1991).** *Improved visualization of macular hole lesions with laser biomicroscopy.* Arch Ophthalmol 109(7): 957-61.

**Okuyama, M., Okisaka S. (1998).** *Automatic static threshold perimetry is useful for estimating the effects of laser photocoagulation on diabetic maculopathy.* Ophthalmic Res 30(4):207-15.

**Ophthalmology, AAO, (2002).** *International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale.*

[http://www.aao.org/aao/education/library/international\\_DR.cfm](http://www.aao.org/aao/education/library/international_DR.cfm)

**Oshima, Y., Emi K., Yamanishi S., Motokura M. (1999).** *Quantitative assessment of macular thickness in normal subjects and patients with diabetic retinopathy by scanning retinal thickness analyser.* Br J Ophthalmol 83(1):54-61.

**Otani, T., Kishi S., (2002).** *A controlled study of vitrectomy for diabetic macular edema.* Am J Ophthalmol. 134(2):214-9.

**Pires, I., Bernardes, R.C., Lobo, C.L., Soares, M.A., Cunha-Vaz, J.G. (2002).** *Retinal thickness in eyes with mild nonproliferative retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: comparison of measurements obtained by retinal thickness analysis and optical coherence tomography.*

Arch Ophthalmol 120(10):1301-6.

**Quigley, H.A., E.M. Addicks, and W.R. Green (1982).** *Optic nerve damage in human glaucoma. III. Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema, and toxic neuropathy.* Arch Ophthalmol 100(1):135-46.

**Sanchez-Tocino, H., Alvarez-Vidal A., Maldonado M.J., Moreno-Montanes J., Garcia-Layana A. (2002).** *Retinal thickness study with optical coherence tomography in patients with diabetes.* Invest Ophthalmol Vis Sci 43:1588-1594.

**Saruhan, A, Orgul S., Kocak I., Prunte C., Flammer J. (1998).** *Descriptive information of topographic parameters computed at the optic nerve head with the Heidelberg retina tomograph.* J Glaucoma 7:420-429.

**Schaudig, U.H., Gläcke C., Scholz F., Richard G. (2000).** *Optical coherence tomography for retinal thickness measurements in diabetic patients without clinically significant macular edema.* Ophthalmic Surg Lasers 31(3):182-6.

**Shahidi, M., Ogura Y., Blair N.P., Rusin M.M., Zeimer R. (1991).** *Retinal thickness analysis for quantitative assessment of diabetic macular edema.* Arch Ophthalmol 109(8):1115-9.

**Shahidi, M., R.C. Zeimer, and M. Mori, (1990).** *Topography of the retinal thickness in normal subjects.* Ophthalmology 97(9):1120-4.

**Sommer, A., I. Pollack, and A.E. Maumenee, (1979).** *Optic disc parameters and onset of glaucomatous field loss. I. Methods and progressive changes in disc morphology.* Arch Ophthalmol 97(8): 1444-8.

**Straatsma, B.R., Foos R.Y., Spencer L.M., (1969).** *Symposium on Retina and Retinal Surgery: Transactions of the New Orleans Academy of Ophthalmology. In, The retina-topography and clinical correlations.* CV Mosby, St. Louis, 1-26.

**Swanson, E.A., Huang D., Hee M.R., et al. (1992).** *High-speed optical coherence domain reflectometry.* Opt Lett 17:151-153.

**Swanson, E.A., Izatt J.A., Hee M.R., et al. (1993).** *In vivo retinal imaging by optical coherence tomography.* Opt Lett 18:1864-66.

**The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group (1993).** *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.* New Engl J Med 329:977-86.

**The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group** (1995a). *The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complication Trial.* Diabetes 44:968-83.

**The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group** (1995b). *The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus.* Arch Ophthalmol 113:36-49.

**The Diabetic Retinopathy Study (DRS) Research Group.** (1979). *Four risk factors for severe visual loss in diabetic retinopathy. The third report from the Diabetic retinopathy study.* Arch Ophthalmol 97:654-5.

**The Diabetic Retinopathy Study (DRS) Research Group.** (1985). *Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Two-year results of a randomized trial, DRVS Report No.2.* Arch Ophthalmol 103:1644-52

**The Diabetic Retinopathy Study (DRS) Research Group.** (1987). *Indication for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy.* DRS Report No.14. Int Ophthalmol Clin 27:239-53.

**The Diabetic Retinopathy Study (DRS) Research Group.** (1990). *Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial.* DRVS Report No.5. Arch Ophthalmol 108:958-64.

**The Diabetic Retinopathy Vitrectomy (DRV) Research Study Group** (1988). *Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. results of a randomized trial.* DRVS Report No.4. Ophthalmology 95:1321-34.

**The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Research Group.** (1991). *Early photocoagulation for diabetic retinopathy.* ETDRS Report No.9. Ophthalmology 98(5 Suppl.):766-85.

**The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (EDTRS) Research Group.** (1995). *Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema.. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline.* ETDRS Report No.19. Arch Ophthalmol 113:1144-55.

**The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study**



**(EDTRS)Research Group.** (1985). *Photocoagulation for diabetic macular edema*. Arch ophthalmol 103:1796-806.

**The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (EDTRS)Research Group.** (1987a). *Techniques for scatter and local photocoagulation treatment of diabetic retinopathy*. ETDRS Report No.3. Int Ophthalmol Clin, (a)27:254-64.

**The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (EDTRS)Research Group.** (1987b). *Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema*. ETDRS Report No.2, Ophthalmology (b)94:761-74.

**Tsujikawa, A., Kiryu J., Dong J., Yasukawa T., Suzuma I., et al.** (1999). *Quantitative analysis of diabetic macular edema after scatter laser photocoagulation with the scanning retinal thickness analyzer*. Retina 19(1):59-64.

**UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group** (1998). *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. Lancet 352:837-53.

**Van Buren, J.M.** (1963). *The normal topographical anatomy of the retinal ganglion cell layer*, in *The Retinal Ganglion Cell Layer*, Charles C Thomas: Springfield.

**Weinberger, D., Axer-Siegel R., Landau D., Yassur Y.** (1998). *Retinal thickness variation in the diabetic patient measured by the retinal thickness analyser*. Br J Ophthalmol 82(9):1003-6.

**Wollstein, G., Garway-Heath D.F., Hitchings R.A.** (1998). *Identification of early glaucoma cases with the scanning laser ophthalmoscope*. Ophthalmology 105(8):1557-63.

**Yang, Z. and Du S.,** (1999). *Measurement of retinal thickness in normal subjects with retinal thickness analyzer*. J Tongji Med Univ 19(4):p.314-8.

**Yang, Z. and Du S.,** (2000). *Measurement of human retinal thickness at posterior pole with retinal thickness analyzer in normal and glaucomatous eyes*. Zhonghua Yan Ke Za Zhi 36(2):124-8, 11. Chinese.

**Yasukawa, T., Kiryu J., Tsujikawa A., Dong J.,** (1998). *Quantitative analysis of foveal retinal*



*thickness in diabetic retinopathy with the scanning retinal thickness analyzer. Retina 18(2):150-5.*

**Zeimer, R., Asrani S., Zou S., Quigley H., Jampel H. (1998).** *Quantitative detection of glaucomatous damage at the posterior pole by retinal thickness mapping. Ophthalmology 105(2):224-231.*

**Zeimer, R., Shahidi M., Mori M., Zou S., Asrani S. (1996).** *A new method for rapid mapping of the retinal thickness at the posterior pole. Invest Ophthalmol Vis Sci 37(10):1994-2001.*

**Zeimer, R.C., M.T. Mori, and B. Khoobehi, (1989a).** *Feasibility test of a new method to measure retinal thickness noninvasively. Invest Ophthalmol Vis Sci 30(10):2099-105.*

**Zeimer, R.C., Shahidi M., Mori M.T., Benhamou E. (1989b).** *In vivo evaluation of a noninvasive method to measure the retinal thickness in primates. Arch Ophthalmol 107(7):1006-9.*

## Danksagung

Der erste und allergrößte Dank geht an meinen Vater Herrn Dr. Basilios Chryssafis, weil er „schuld“ daran ist, daß ich diesem faszinierenden Fachgebiet der Medizin seit meiner Kindheit nahe gekommen bin, es lieben gelernt habe und gerne in meinem weiteren Leben ausüben möchte.

Ich bedanke mich von tiefem Herzen bei meiner Mutter, Schwester und meiner ganzen Familie für ihre Kooperation und Unterstützung all diese Zeit.

Ein besonders großes Danke geht an Herrn Prof. Dr. N.T. Stangos, dem Leiter der Universitäts-Augenklinik von Thessaloniki/Griechenland, weil er derjenige war, der mir die Chance gegeben hat mich mit der Augenheilkunde beschäftigen zu beginnen.

Ein weiteres Danke an meinen Oberarzt Herrn Dr.med. Ioannis Tsinopoulos, einen ehemaligen Doktoranden und Assistenten der Münchner Uni-Augenklinik, der meinen Kontakt zu dieser Klinik aufgebaut hat.

Bei meinem heutigen Chef und Doktorvater Herrn Prof. Dr. Anselm Kampik, Direktor der Universitäts-Augenklinik in München möchte ich mich recht herzlich für sein Vertrauen bedanken, mich als Assistenten an der Klinik tätig sein zu lassen.

Zuletzt, aber nicht als letztem, möchte ich meinem Mitbetreuer, promovierten Mitarbeiter, respektierten Kollegen und überalles, hoffe ich für lange, Freund Dr.med. Aljoscha-Steffen Neubauer herzlich danken, weil ohne seinen praktischen, organisatorischen und klaren „Geist“ diese Arbeit nicht rechtzeitig zu Ende gekommen wäre.

Christos Chryssafis

## Tabellarischer Lebenslauf

### A. Persönliche Daten

Nachnahme : CHRYSSAFIS  
 Vorname : CHRISTOS  
 Geburtsdatum : 06.04.1966  
 Geburtsort : Thessaloniki, Griechenland  
 Staatsangehörigkeit : griechisch  
 Familienstand : ledig  
 Eltern : Dr. Vasilios Chryssafis (Augenarzt)  
 Viktoria Chryssafi  
 Adresse : Salaminos 5 N.751 Panorama  
 55236 Thessaloniki/Griechenland  
 Tel.: +30 2310 341 941

### B. Ausbildung

*Sept. 1972 – Juni 1978* Volksschule  
*Sept. 1978 – Juni 1981* Gymnasium der Deutschen  
 Schule Thessaloniki  
*Sept. 1981 – Juni 1984* Lyzeum der Deutschen Schule  
 Thessaloniki  
 Abiturzeugnis mit der Gesamtnote „Gut“  
*Okt. 1984 – Nov. 1986* Pädagogische Akademie Thessaloniki  
 Diplom mit der Note „Sehr gut“  
*Okt. 1986 – Okt. 1987* Abteilung für Biologie/Aristoteles Universität  
 Thessaloniki  
*Okt. 1987 – Jan. 1995* Fakultät für Gesundheitswissenschaft  
 Abteilung für Medizin/Aristoteles Universität  
 Thessaloniki  
 Diplom mit der Gesamtnote „Sehr gut“  
*März 1995* Erwerb der Genehmigung zur Ausübung  
 des Ärztlichen Berufes  
*März 1995 – März 1996* Wehrdienst

### C. Tätigkeiten

März 1996 – Okt. 1997 Gesundheitszentrum  
 N.Moudania/Chalkidiki;  
 Pflichtdienst als Landarzt  
 Nov. 1997 – Okt. 2000 Facharztausbildung an der Augenklinik  
 des Städtischen Krankenhauses  
 `Sismanoglio``in Komotini/Griechenland  
 Okt. 2000 – Dez.2001 Weiterbildung und Abschluß der  
 Facharztausbildung in der Augenklinik der Ludwig-  
 Maximilians-Universität in München, Deutschland  
 Feb. 2002 Abschluß der Staatsexamen in Thessaloniki und  
 Erwerb des augenärztlichen Facharztstitels  
 Nov.2002 – heute Doktorand der Universitäts Augenklinik, München

### D. Sprachkenntnisse

Juli 1984 Abiturzeugnis bei der Deutschen Schule  
 Thessaloniki/ Deutsche Hochschulzugangs-  
 berechtigung  
 Juni 1988 First Certificate in English/  
 University of Cambridge

### E. Auszeichnungen

Univ.Jahr 1987 – 1988 Stipendium des Instituts für Staatliche Stipendien  
 Erstes Studienjahr bei der Fakultät für  
 Gesundheitswissenschaften der Thessaloniki

### F. Berufs-Mitgliedschaften

Mitglied des griechischen Ärzteverbandes  
 Mitglied des BVA, Deutschland